



CYCLOISOMERISATION D'ALCOOLS ET D'ACIDES CARBOXYLIQUES INSATURES CATALYSEE PAR DES TRIFLATES METALLIQUES. APPLICATIONS EN CHIMIE DES ARÔMES ET PARFUMS.

Lydie Coulombel

► To cite this version:

Lydie Coulombel. CYCLOISOMERISATION D'ALCOOLS ET D'ACIDES CARBOXYLIQUES INSATURES CATALYSEE PAR DES TRIFLATES METALLIQUES. APPLICATIONS EN CHIMIE DES ARÔMES ET PARFUMS.. Catalyse. Université Nice Sophia Antipolis, 2004. Français. NNT : . tel-00205195

HAL Id: tel-00205195

<https://theses.hal.science/tel-00205195>

Submitted on 16 Jan 2008

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

UNIVERSITE DE NICE-SOPHIA ANTIPOLIS
UFR SCIENCES

Ecole doctorale des Sciences Fondamentales et Appliquées

THESE

Pour obtenir le grade de

DOCTEUR EN SCIENCES
DE L'UNIVERSITE DE NICE-SOPHIA ANTIPOLIS

Discipline : Chimie

*Présentée et soutenue publiquement
par*

Lydie COULOMBEL

Le 13 décembre 2004

**CYCLOISOMERISATION D'ALCOOLS ET D'ACIDES
CARBOXYLIQUES INSATURES CATALYSEE PAR DES
TRIFLATES METALLIQUES.
APPLICATIONS EN CHIMIE DES ARÔMES ET PARFUMS.**

Devant le jury composé de :

M. Jean-Marc PONS, Professeur, Université d'Aix-Marseille, Rapporteur

M. Joan Carles BAYON, Professeur, Université Autonome de Barcelone, Rapporteur

M. Jean-Roger DESMURS, Directeur R&D, Société RHODIA Organique, Examineur

M. Jacques GREINER, CR CNRS, Université de Nice-Sophia Antipolis, Examineur

Mme Elisabet DUÑACH, DR CNRS, Université de Nice-Sophia Antipolis, Directrice de thèse

Remerciements

Les travaux présentés dans ce mémoire de thèse ont été réalisés au laboratoire Arômes, Synthèses et Interactions (A.S.I.) de l'Université de Nice-Sophia Antipolis sous la direction du Dr. Elisabet DUÑACH. Je tiens à la remercier pour m'avoir accueillie au sein de son équipe ainsi que pour m'avoir initiée à la recherche. De par son expérience professionnelle, sa valeur scientifique et sa disponibilité, elle a su orienter au mieux mes travaux de recherche durant ces trois années et a permis la valorisation de mes résultats.

Je tiens à remercier Monsieur Jean-Marc PONS, Professeur à l'Université d'Aix-Marseille III, pour m'avoir fait l'honneur de juger ce travail de thèse. Les calculs théoriques semi-empiriques qu'il a réalisés avec Mr Michel Rajzmann m'ont permis d'avoir une approche un peu plus théorique en relation avec mes résultats expérimentaux, je les en remercie tout particulièrement.

Je suis également très honorée que Monsieur Joan Carles BAYON, Professeur à l'Université Autonome de Barcelone, ait accepté de participer à ce jury de thèse. Je tiens à le remercier pour sa sympathie ainsi que pour ses conseils avisés concernant les synthèses par catalyse asymétrique.

Je remercie les sociétés Mane et fils de Bar sur Loup et Rhodia Organique de Lyon pour les tests olfactifs réalisés. Mes remerciements vont plus particulièrement à Monsieur Jean-Roger DESMURS, Directeur de recherche et développement de la société Rhodia Organique, pour nos nombreuses discussions ainsi que pour sa présence dans ce jury de thèse.

Merci également à Monsieur Jacques GREINER, chargé de recherche au CNRS à l'Université de Nice-Sophia Antipolis, pour avoir accepté de juger ce travail de thèse.

Merci à Corinne, Bertrand et Fabrice pour tous ces bons moments passés ensemble, les soirées chez Mouloud et les week-end à Valberg, et pour avoir révélé en moi une âme de grande sportive, surtout de vététiste de l'extrême. Je leur souhaite beaucoup de réussite dans leur avenir professionnel et personnel.

Mes remerciements vont également à Sandra ainsi qu'aux étudiants de l'équipe, Christine, Fanny et Xavier, pour leur sympathie et leur bonne humeur, qui m'ont permis de mener à bien ce travail dans une ambiance agréable, et à qui je souhaite bon courage pour la suite. Merci également aux étudiants du labo : Cécilia, Laurent, Sébastien, et plus particulièrement à Jean-Jacques, pour ses divers conseils et pour sa serviabilité, je lui souhaite beaucoup de courage et de réussite pour cette fin de thèse.

Merci et bon courage aux collègues de promo qui vont également soutenir leur thèse cette année, Karine, Guillaume et Dominique ainsi qu'aux étudiants des promos suivantes, Yoann et Momo. J'adresse également mes remerciements à Lionel pour sa sympathie ainsi que pour les nombreuses analyses CG/SM réalisées.

Merci à mes parents et à mon frère qui m'ont toujours soutenue tout au long de ma scolarité et de ces trois années de thèse.

Enfin, un grand merci à Michel pour son soutien permanent, sa présence et tout ce qu'il m'apporte au quotidien.

INTRODUCTION	5
A. ETUDE BIBLIOGRAPHIQUE	9
I. Ethers cycliques et lactones	10
I.1. Intérêt des éthers cycliques et des lactones en chimie des arômes et parfums	10
I.2. Intérêt biologique des éthers cycliques et des lactones en chimie pharmaceutique	15
II. Réactions de cycloisomérisation d'alcools et d'acides insaturés	18
II.1. Halocyclisation	19
II.2. Composés sélénisés comme électrophiles	22
II.3. Oxymercuration	23
II.4. Cyclisation d'alcools insaturés en présence de complexes du palladium	24
II.5. Cycloisomérisation en milieu acide protique	28
II.6. Cycloisomérisation en présence d'acides de Lewis	35
III. Utilisation de l'acide triflique et des triflates métalliques comme catalyseurs en synthèse organique	39
III.1. Synthèse et réactivité de l'acide triflique	39
III.2. Synthèse et réactivité des triflates métalliques comme catalyseurs en synthèse organique	43
B. CYCLISATION D'ALCOOLS INSATURES : SYNTHÈSE D'ETHERS CYCLIQUES	49
I. Cyclisation catalysée par l'acide triflique : étude des paramètres de la réaction	50
I.1. Influence de la nature de l'acide	50
I.2. Test de divers solvants et influence de la température	51
II. Cycloisomérisation catalysée par les triflates métalliques	52
II.1. Synthèse des triflates métalliques par voie électrochimique	53
II.2. Tests de cycloisomérisation avec divers acides de Lewis	54
III. Extension de la réaction à la cyclisation de divers alcools oléfiniques	60
III.1. Influence de la substitution de la double liaison	60
III.2. Influence de la longueur de la chaîne de l'alcool insaturé	65
III.3. Influence de la substitution du carbone portant le groupement hydroxyle	73
III.4. Cyclisation d'autres substrats	76
III.5. Synthèse d'éthers spiranniques	78
III.6. Tests de catalyse asymétrique	81
C. EXTENSION DE LA RÉACTION DE CYCLISATION À LA SYNTHÈSE DE LACTONES	91
I. Optimisation des conditions réactionnelles de la cyclisation d'acides carboxyliques insaturés	92

I.1. Influence de la nature du catalyseur	92
I.2. Influence de divers solvants et de la température	94
II. Extension de la réaction de cyclisation à divers acides insaturés	96
II.1. Influence de la substitution de la double liaison	96
II.2. Influence de la longueur de la chaîne de l'acide insaturé	101
II.3. Synthèse de spirolactones	105
II.4. Cyclisation d'acides maloniques monoallylés	110
D. ETUDE MECANISTIQUE	119
I. Cyclisation du 2-méthyl-5-heptèn-2-ol deutéré	120
II. Influence de la substitution de la double liaison sur la cinétique et la sélectivité de la réaction	121
III. Test de cyclisation d'un diène-1,6	123
IV. Etude de la coordination du triflate d'aluminium par R.M.N.	126
V. Etude théorique semi-empirique (AM1) de la réaction de cyclisation d'alcools insaturés	130
V.1. Méthode de calcul utilisée	130
V.2. Etudes théoriques semi-empiriques (AM1)	130
VI. Mécanismes proposés et conclusion	159
E. SYNTHÈSE DE DIVERS HÉTÉROCYCLES SOUFRES	163
I. Synthèse de thioéthers cycliques par cyclisation de thiols insaturés	163
I.1. Rappels bibliographiques	164
I.2. Préparation de divers thiols insaturés	168
I.3. Cyclisation catalytique de thiols insaturés	171
II. Synthèse de dérivés oxathiolanones, oxathianones et de thiolactones	181
II.1. Rappels bibliographiques	182
II.2. Synthèse de dérivés de type oxathiolanones et d'oxathianones	187
II.3. Synthèse de thiolactones	192
F. APPLICATIONS EN CHIMIE DES AROMES ET PARFUMS	197
I. Les arômes et les parfums	197
I.1. Définition	197
I.2. Aspect physiologique	197
I.3. Aspects réglementaires	199
II. Synthèse de l'oxyde de rose, du Dorémox [®] et d'un analogue	200
II.1. Caractéristiques olfactives et synthèses de l'oxyde de rose et du Dorémox [®]	200

II.2. Rétrosynthèse et synthèse de l'oxyde de rose, du Dorémox [®] et d'un analogue du Dorémox [®]	209
III. Synthèse et évaluation olfactive du 2,2-diméthyl-4-phényl-tétrahydrofurane et d'éthers cycliques analogues	218
III.1. Evaluations olfactives et synthèses décrites concernant le Rhubafuran [®] et le 2,2-diméthyl-4-phényltétrahydrofurane	219
III.2. Travail réalisé	221
IV. Synthèse de la γ- et δ-décalactone – Extension à la synthèse d'analogues de lactones à propriétés olfactives intéressantes	224
IV.1. Intérêt organoleptique des lactones	224
IV.2. Synthèse et évaluation olfactive de la γ - et δ -décalactone	228
IV.3. Synthèse et évaluation olfactive d'autres lactones à propriétés organoleptiques intéressantes	228
V. Tests olfactifs d'autres éthers et thioéthers cycliques et de lactones	231
CONCLUSION GENERALE	235
G. PARTIE EXPERIMENTALE	237
I. Solvants et réactifs	237
I.1. Réactifs	237
I.2. Solvants	237
II. Appareillages d'analyse	238
III. Synthèse d'alcools et d'acides insaturés	239
III.1. Alkylation du malonate de diéthyle et d'alkylmalonates de diéthyle	239
III.2. Décarboxyéthylation des diesters d'alkyles substitués	241
III.3. Réduction des esters précédents par l'hydruide d'aluminium et de lithium (LiAlH ₄)	243
III.4. Synthèse d'acides insaturés par saponification des esters correspondants	245
IV. Synthèse de thiols insaturés	247
IV.1. Tosylation des alcools	247
IV.2. Thioacylation des tosylates	249
IV.3. Synthèse de thiols insaturés par réduction des thioacétates	251
V. Cyclisations d'alcools, d'acides et de thiols insaturés	253
V.1. Synthèse d'éthers cycliques par cyclisation d'alcools insaturés	253
V.2. Synthèse de lactones par cyclisations d'acides insaturés	256
V.3. Cyclisation de thiols insaturés	261
VI. Synthèse de diols et de diacides diallylés	263
VI.1. Diallylation du malonate de diéthyle	263
VI.2. Synthèse de diols diallylés par réduction de diesters	265
VI.3. Synthèse de d'acides maloniques diallylés par saponification des diesters	266

VII. Cyclisation de diols et de diacides doublement insaturés	267
VII.1. Synthèse d'éthers spiranniques	268
VII.2. Synthèse de spirodilactones	269
VIII. Synthèse d'autres hétérocycles soufrés	270
VIII.1. Alkylation de l'acide thiosalicylique et de l'acide thiolactique	270
VIII.2. Cyclisation des alcools et acides insaturés soufrés correspondants	271
IX. Synthèse de thiolactones	273
IX.1. Synthèse des thioesters allyliques	273
IX.2. Réactions de thio-Ireland-Claisen	273
IX.3. Synthèse de thiolactones	274
X. Synthèse de l'oxyde de rose, du Dorémox[®] et d'un analogue	275
X.1. Synthèse de l'intermédiaire aldéhydique 79	275
X.2. Synthèse des esters 81, 84 et 88	276
X.3. Synthèse des alcools 82, 85 et 89	279
X.4. Cyclisation des alcools insaturés 82, 85 et 89	280
XI. Caractéristiques spectrales de produits divers	282
REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES	285

INTRODUCTION

Les acides de Lewis présentent un intérêt considérable en synthèse organique, notamment pour leur utilisation en tant que catalyseurs dans des réactions de formation de liaisons carbone-carbone.^{1,2} D'une manière générale, les réactions de type Diels-Alder, Friedel-Crafts et Sakurai ainsi que les ène-réactions sont catalysées par des acides de Lewis classiques tels que AlCl_3 , TiCl_4 , $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ ou SnCl_4 . Cependant, ils sont généralement utilisés en quantité stoechiométrique et tendent à être remplacés par d'autres acides de Lewis, plus réactifs et plus sélectifs.

La recherche de nouveaux acides de Lewis plus réactifs où le contre-ion serait moins coordinant permettrait d'utiliser ces catalyseurs en plus faible quantité. Cet aspect permettrait de réduire le coût des réactifs utilisés et de diminuer les déchets métalliques occasionnés en fin de réaction, ce qui a des conséquences importantes sur l'environnement et le développement de nouveaux procédés chimiques.

Dans ce contexte, le groupement triflate ou trifluorométhanesulfonate (CF_3SO_3^-) lié à des cations métalliques constitue l'un des anions les plus électroattracteurs et confère une acidité accrue aux acides de Lewis correspondants, les triflates métalliques. Ces sels sont désormais utilisés en quantité catalytique dans de nombreuses réactions en remplacement des acides de Lewis classiques.^{3,4}

Au laboratoire, nous nous intéressons à l'utilisation de ces superacides de Lewis comme alternative pour la catalyse de réactions classiques de chimie organique. Ainsi, en collaboration avec la société Rhodia, une nouvelle méthode de synthèse de triflates et de triflimidures métalliques a été mise au point par voie électrochimique.^{5,6} Celle-ci se base sur la réduction de l'acide triflique ou de l'acide *N,N'*-bis-(trifluorométhanesulfonyl)imide à la cathode et sur l'oxydation du métal à l'anode dans un processus à anode consommable. Ces superacides de Lewis font actuellement l'objet d'études dans diverses thématiques développées au laboratoire.

L'utilisation de ces superacides de Lewis pour la cycloisomérisation des alcools et acides carboxyliques insaturés, respectivement en éthers cycliques et en lactones n'est pas décrite

dans la littérature. De plus, à notre connaissance, il n'existe pas d'exemples dans lesquels cette cycloisomérisation fasse intervenir un acide de Lewis en quantité catalytique. Nous nous sommes donc proposés d'étudier la réactivité des triflates métalliques préparés au laboratoire dans cette réaction de cycloisomérisation (figure 1).

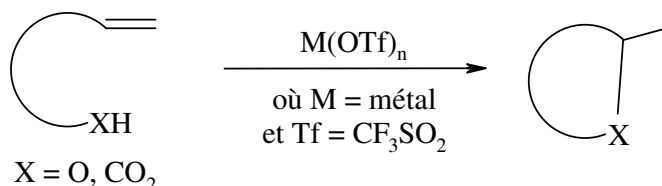


Figure 1

L'extension de cette réaction de cycloisomérisation permet d'accéder à de nombreux squelettes intéressants dans le domaine de la chimie des arômes et parfums, autre thématique principale développée dans notre équipe. Ainsi, l'application du système catalytique mis au point à la formation d'hétérocycles diversement fonctionnalisés (thioéthers cycliques, thiolactones, oxathiolanes, spirolactones...) constitue l'un des objectifs principaux de ce travail. D'autre part, l'importance de la chiralité en chimie des arômes nous a conduit à étudier l'application éventuelle de notre système à la catalyse asymétrique par l'introduction de ligands chiraux pouvant se complexer au métal du catalyseur.

Dans un premier chapitre (chapitre A), une étude bibliographique concernant l'intérêt des éthers cycliques et des lactones, les diverses méthodes de cyclisation d'alcools et d'acides insaturés décrites jusqu'à présent, ainsi que l'utilisation de l'acide triflique et des triflates métalliques dans diverses réactions de synthèse organique sera présentée.

La mise au point que nous avons réalisée concernant le système catalytique pour la cycloisomérisation d'alcools et d'acides insaturés en présence de triflates métalliques et d'acide triflique sera ensuite décrite dans les chapitres B et C.

L'étude mécanistique de cette réaction faisant appel à des calculs théoriques semi-empiriques ainsi qu'à une étude par résonance magnétique nucléaire sera examinée par la suite, partie D.

Enfin, le système catalytique mis au point sera appliqué à la synthèse de divers hétérocycles soufrés (chapitre E) ainsi qu'à la préparation de molécules à propriétés olfactives intéressantes dans le domaine des arômes et parfums (chapitre F).

Un dernier chapitre de ce manuscrit sera dédié à la partie expérimentale dans laquelle seront détaillés les modes opératoires ainsi que les caractéristiques spectrales des composés synthétisés.

Une conclusion générale sur les principaux acquis de ce travail de thèse est présentée en fin de manuscrit, ainsi que les références bibliographiques.

A. ETUDE BIBLIOGRAPHIQUE

Ce travail de thèse concerne la mise au point d'une nouvelle méthode catalytique de synthèse d'éthers cycliques et de lactones par cycloisomérisation d'alcools et d'acides insaturés.

L'intérêt de certains éthers cycliques et de lactones dans le domaine de la chimie des arômes et parfums ainsi que dans le domaine pharmaceutique sera présenté dans une première partie.

La cyclisation d'alcools et d'acides insaturés est une voie de synthèse qui permet d'accéder directement aux hétérocycles correspondants. Cette réaction a été relativement étudiée par l'utilisation d'électrophiles, tels que l'iode, les sels de mercure... Cependant, ces diverses méthodes nécessitent une seconde étape pour éliminer l'électrophile et font intervenir des réactifs souvent toxiques et en quantité stoechiométrique.

Par ailleurs, H^+ peut également jouer le rôle d'électrophile. Dans ce cas, les réactifs sont alors des acides protiques forts, utilisés le plus souvent en quantité stoechiométrique ou en excès. Néanmoins, ces milieux acides forts ne permettent pas la cyclisation de substrats comportant des fonctions "sensibles" en milieu protique.

L'utilisation d'acides de Lewis serait une alternative pour réaliser ces réactions en milieu non protique. Pourtant, il n'existe pas d'exemples, à notre connaissance, décrits dans la littérature où les acides de Lewis aient été utilisés en quantité catalytique pour réaliser des cycloisomérisations d'alcools et d'acides insaturés. En effet, les acides de Lewis classiques ($AlCl_3$, $SnCl_4$...) ne sont pas suffisamment forts pour effectuer cette réaction de manière catalytique.

L'utilisation de triflates métalliques $((CF_3SO_3)_nM$ où M est un cation métallique), sels qui peuvent être considérés comme "superacides" de Lewis, en tant que catalyseurs de réactions de cycloisomérisation d'alcools et d'acides insaturés, pourrait alors constituer une alternative intéressante.

Les diverses méthodes de synthèse d'éthers cycliques et de lactones décrites dans la littérature par cyclisation en présence d'électrophiles seront ainsi présentées dans une seconde partie.

Enfin, nous décrirons l'utilisation des triflates métalliques en tant que catalyseurs dans diverses réactions de chimie organique ainsi que celle de l'acide triflique, dont les triflates métalliques sont issus.

I. Ethers cycliques et lactones

I.1. Intérêt des éthers cycliques et des lactones en chimie des arômes et parfums

La découverte de nouvelles molécules permettant d'apporter de nouvelles senteurs reste un challenge continu pour les industries de la parfumerie. Les éthers cycliques représentent une classe importante de composés dans le domaine de la parfumerie. En effet, la conversion d'un alcool en éther augmente la diffusivité de la matière odorante. C'est le cas, par exemple, lors de la conversion du cédrol **1**, qui possède une odeur douce et légère de bois de cèdre, en cédramber **2**, qui présente une odeur ambrée boisée plus intense (Figure 2). De façon similaire, la transformation de l'éthanol (b.p. = 78 °C) en éther diéthylique (b.p. = 35 °C) entraîne une augmentation de la pression de vapeur, ce qui est directement relié à l'amplification de l'odeur.

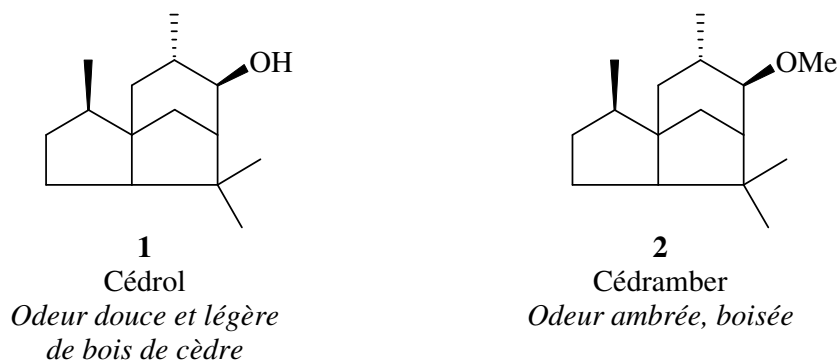
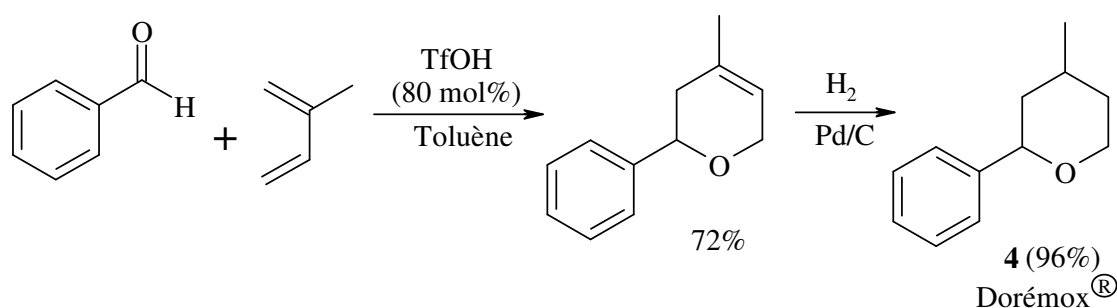


Figure 2

La découverte de l'oxyde de rose **3** (Figure 3), isolée de l'huile essentielle de rose en 1959, est à l'origine de l'utilisation des éthers cycliques dans des compositions parfumantes.⁷ Depuis sa découverte, cet éther cyclique a été identifié dans de nombreuses plantes, fleurs et fruits. Il est responsable de la note florale et verte.⁸

Afin d'améliorer les propriétés olfactives du composé **3** et d'augmenter la persistance de l'odeur de rose, des modifications structurales ont été apportées. Par exemple, dans le Dorémox[®] **4**, le groupement phényle remplace le groupement isobutényle de l'oxyde de rose **3**, permettant ainsi d'augmenter le poids moléculaire de la molécule sans pour autant en

altérer l'odeur caractéristique (Figure 3). La synthèse du Dorémox[®] a été réalisée en 1993 par la société Firmenich par hydrogénation du 5,6-dihydro-4-méthyl-2-phényl-2H-pyrane en présence de Pd sur charbon (Equation 1).⁹



Equation 1

La synthèse énantiosélective des quatre stéréoisomères du Dorémox[®] a récemment été réalisée par biocatalyse permettant ainsi l'évaluation olfactive de chaque énantiomère.¹⁰

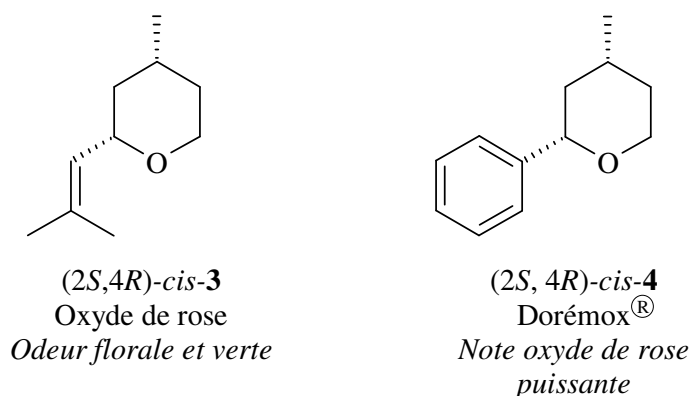
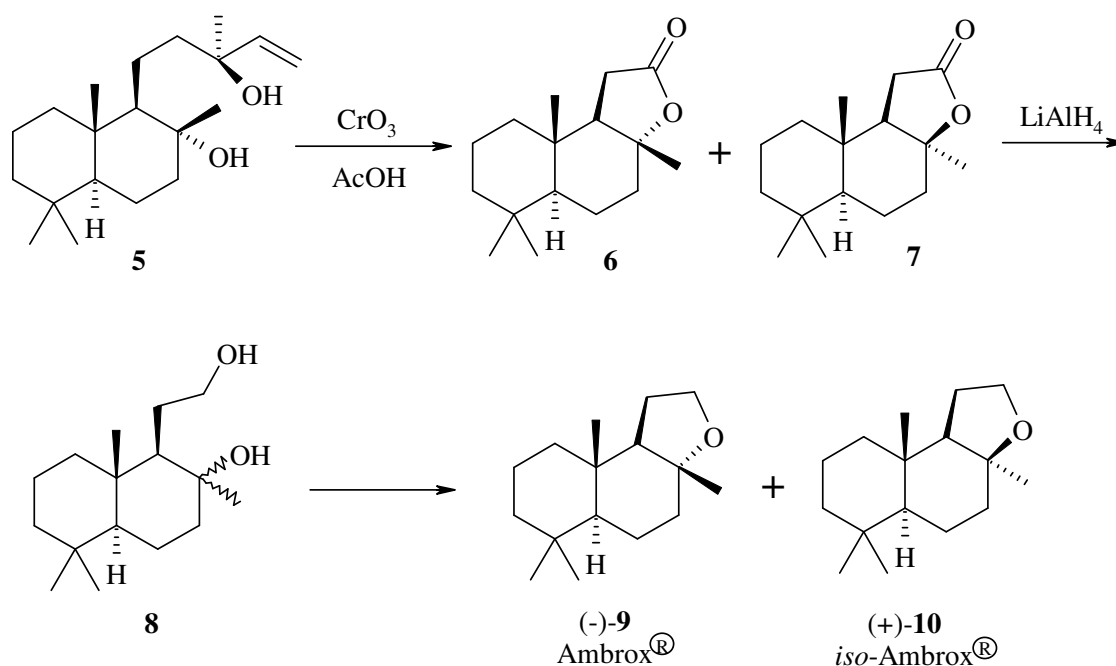


Figure 3

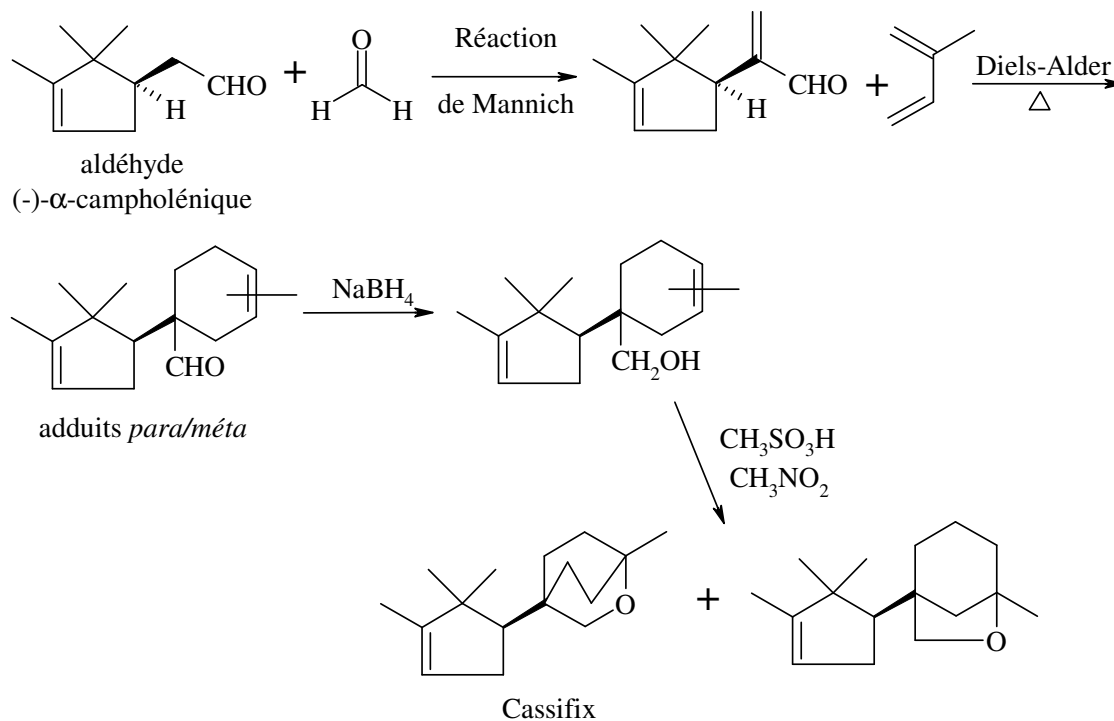
Outre la note florale, l'odeur ambrée constitue une note importante dans l'élaboration de compositions en parfumerie. L'une des substances les plus importantes représentant cette odeur est l'Ambrox[®] (-)-**9**, un éther tricyclique utilisé comme fixateur dans les parfums. La première synthèse de celui-ci a été réalisée à partir du (-)-sclaréol **5** qui, par oxydation de la chaîne latérale, a conduit à la formation des γ -lactones (+)-sclaréolide **6** et (-)-iso-sclaréolide **7**. La réduction de **6** et **7** a permis l'obtention des diols **8** qui ont ensuite été deshydratés en (-)-Ambrox[®] **9** et (+)-iso-Ambrox[®] **10** (Equation 2).^{11,12} Malgré les diverses méthodes de

synthèse développées pour la préparation de l'Ambrox^{®13}, la méthode la plus classique utilise le sclaréol **5** comme produit de départ. Le sclaréol est relativement bon marché et constitue l'un des composants les plus abondants de l'huile de sauge sclérée.



Equation 2

Par la suite, la synthèse de nombreux composés possédant des structures polycycliques a été développée. Nous pouvons par exemple citer l'élaboration de telles structures par l'utilisation de réactions classiques de formation de liaisons C-C telles que la réaction de Diels-Alder ou de Mannich.¹⁴ Ainsi, ces diverses molécules synthétisées ont été brevetées par des industries de la parfumerie, telles que les sociétés I.F.F. (International Flavors and Fragrances) et Givaudan-Roure, pour leurs propriétés organoleptiques intéressantes.¹⁵⁻²⁰ Parmi les molécules polycycliques décrites, nous pouvons distinguer la synthèse du Cassifix[®], éther cyclique qui a été commercialisé et qui possède une note herbacée fraîche ainsi qu'une note de cassis persévérante (Equation 3). La synthèse a été appliquée à divers oxabicyclooctanes et éthers carbocycliques diversement substitués.

**Equation 3**

Alors que les éthers cycliques sont plutôt utilisés dans le domaine de la parfumerie, les lactones sont des composés largement distribués dans les aliments et les boissons.²¹

De manière générale, les lactones, dont la consommation mondiale est importante, sont présentes dans de nombreuses bases et compositions aromatisantes.²² Les lactones contribuent à l'arôme de produits naturels ou transformés très divers (fruits, produit laitiers...). Certains aliments sont particulièrement riches en lactones, c'est le cas par exemple du beurre qui renferme des séries de γ -lactones et de δ -lactones de C_6 à C_{18} (jusqu'à 26 lactones différentes).

Certains fruits sont également riches en lactones. La figure 4 représente la distribution de γ -lactones et de δ -lactones dans les fractions volatiles de divers fruits ; nous pouvons ainsi constater que les lactones les plus rencontrées sont les γ -lactones.

La description organoleptique des lactones naturelles se caractérise généralement par une odeur à caractère fruitée. Les notes aromatiques les plus fréquentes sont celles de pêche et de noix de coco. Cependant, les caractéristiques sensorielles des lactones sont généralement influencées par la taille du cycle (γ - ou δ -), la longueur de la chaîne latérale, la présence de doubles liaisons ou encore par la présence de substituants sur le cycle ou sur la chaîne.

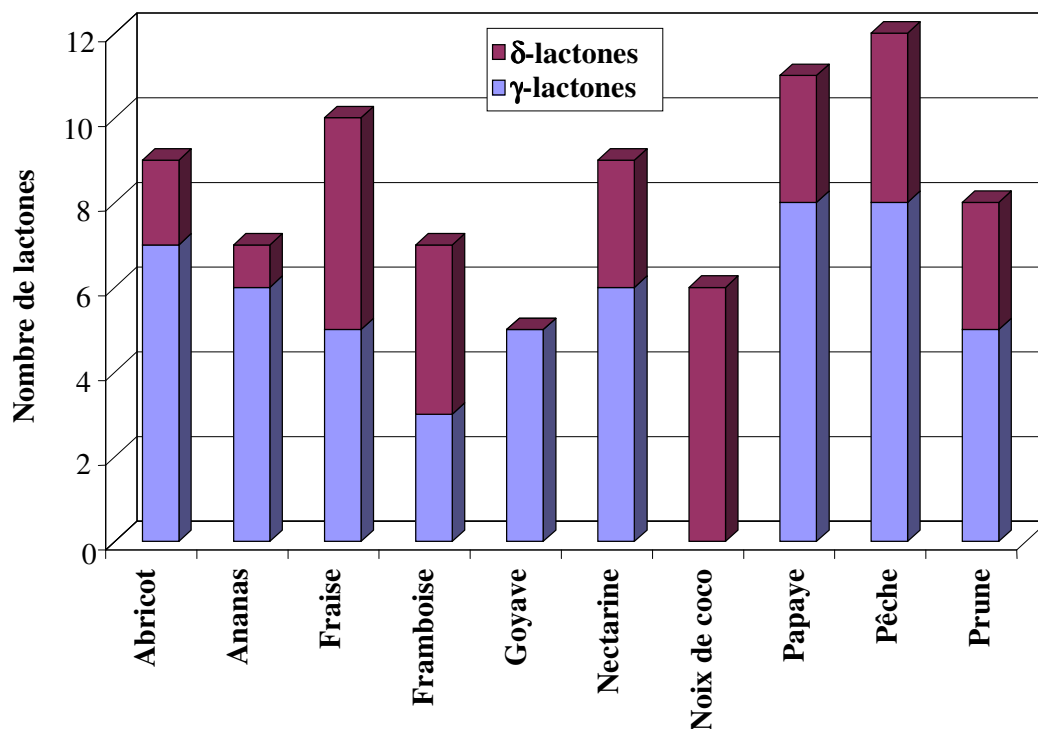


Figure 4 : Nombre de lactones identifiées dans les fractions volatiles de divers fruits

Certaines lactones ont également été identifiées dans des boissons alcoolisées. C'est le cas par exemple de la whisky lactone **11** et la cognac lactone **12** qui ne diffèrent que par leur longueur de chaîne en position 5. Ces deux lactones ont été isolées dans divers bois de chêne et ont été identifiées comme étant responsables de l'arôme de boissons alcoolisées après vieillissement comme le whisky, le vin ou le cognac (Figure 5).²³⁻²⁵

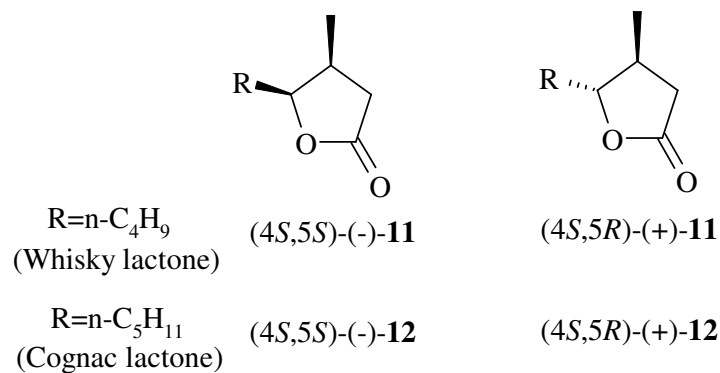


Figure 5 : Représentation des énantiomères naturels de la cognac et de la whisky lactone

Les lactones possédant un carbone asymétrique peuvent exister sous la forme de deux énantiomères *R* et *S*. Il a été constaté que la chiralité des molécules volatiles peut induire une différence au niveau de leur perception olfactive.²⁶ Afin d'évaluer les propriétés olfactives de chaque énantiomère, la synthèse de lactones optiquement pures a été réalisée dans certains cas.^{27,28} Il apparaît alors que les formes *R* des γ -lactones en C-7, C-8, C-9, C-11 et C-12 sont décrites comme ayant des odeurs plus intenses que leurs homologues *S*.

Ainsi, la synthèse d'énantiomères optiquement purs de lactones et d'éthers cycliques constitue un enjeu important. Le développement de nouvelles voies de synthèse énantiosélective est continuellement étudié, comme par exemple par l'utilisation d'enzymes ou par induction asymétrique à partir d'un auxiliaire chiral.²⁹⁻³¹

1.2. Intérêt biologique des éthers cycliques et des lactones en chimie pharmaceutique

Les motifs γ - et δ -lactones ainsi que les dérivés tétrahydrofuraniques et tétrahydropyraniques sont présents dans de nombreux produits naturels bioactifs. Les modèles présentés ci-dessous illustrent quelques exemples de lactones et d'éthers cycliques diversement substitués possédant une activité biologique.

Les acides paraconiques représentent une classe de γ -lactones trisubstituées, portant un groupement acide carboxylique en position β du groupement ester. Ils sont isolés du lichen, de la mousse et des champignons. Certains d'entre eux possèdent une activité biologique antitumorale, antibiotique, antifongique ou antibactérienne. C'est le cas par exemple des composés **13**, **14** et **15** dont la synthèse énantiosélective a particulièrement attirée l'attention du fait de leur difficulté de préparation (Figure 6).^{32,33}

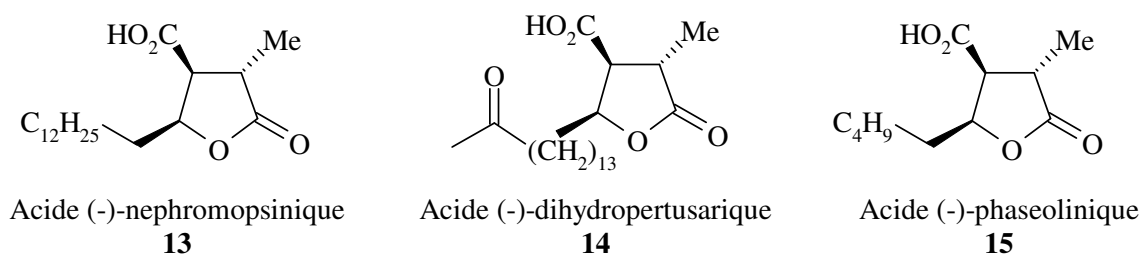


Figure 6 : Quelques exemples d'acides paraconiques

La synthèse totale énantiosélective de produits naturels marins δ -lactoniques, tels le (+)-tanikolide **16** et le (-)-malyngolide **17**, tous deux isolés de l'extrait lipidique de la cyanobactérie marine *Lyngbia majuscula*, a également été décrite.³⁴ Ces deux lactones sont des composés bioactifs et possèdent des activités antifongique et antimicrobienne (Figure 7).

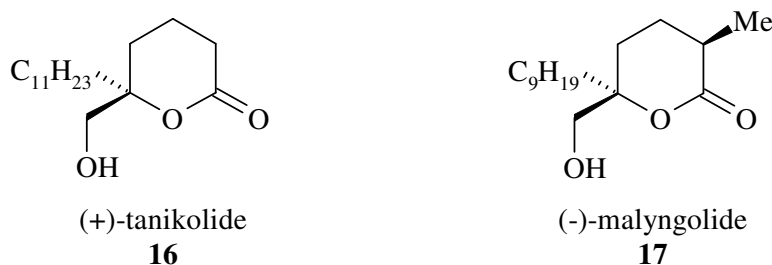


Figure 7

Concernant les éthers cycliques, la présence de tétrahydrofuranes disubstitués en positions 2 et 5, ou bien celle de systèmes tétrahydropyraniques et spiranniques substitués est prédominante dans le squelette des antibiotiques polyéthers tels que **18** et **19** (Figure 8).³⁵

En effet, les motifs tétrahydrofuraniques sont des constituants de nombreux produits naturels possédant des propriétés antibiotiques. Bien qu'un certain nombre de méthodes ait été développé pour la synthèse de tétrahydrofuranes, la préparation de ces composés polycycliques de manière stéréosélective reste encore un challenge.

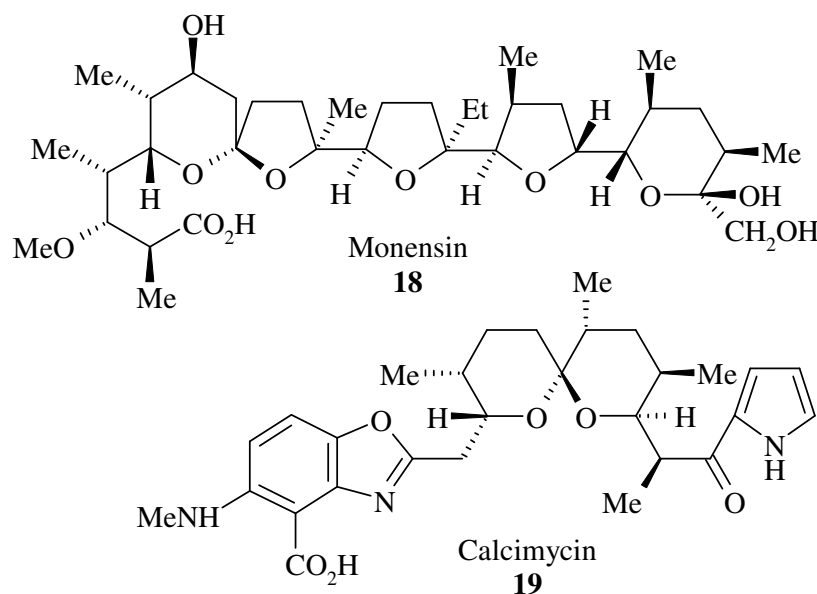


Figure 8 : Exemples d'antibiotiques polyéthers

Dans cette brève introduction bibliographique, nous avons présenté quelques exemples d'éthers cycliques et de lactones possédant des propriétés organoleptiques intéressantes. De par leur stabilité en milieu oxydant, ces composés (en particulier les éthers cycliques) peuvent être utilisés en tant qu'additifs pour améliorer ou augmenter l'odeur de certains produits ménagers (par exemple dans les lessives). Des détails sur la préparation de composés particuliers dans le cadre de la chimie des parfums seront développés dans la partie F de ce manuscrit. De plus, ces hétérocycles oxygénés sont également présents dans de nombreux produits naturels et possèdent, pour certains, une activité biologique intéressante.

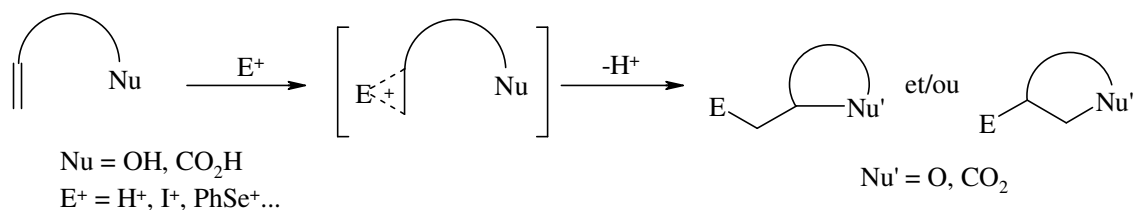
II. Réactions de cycloisomérisation d'alcools et d'acides insaturés

Les lactones et les éthers cycliques sont des composés présents dans de nombreux produits naturels d'intérêt biologique. La préparation de telles structures a considérablement attiré l'attention des chercheurs, avec le but de développer des synthèses de plus en plus stéréosélectives et efficaces.

La cyclisation d'alcools et d'acides carboxyliques oléfiniques constitue une voie de synthèse intéressante qui permet d'accéder aux hétérocycles oxygénés correspondants en une seule étape. Cette réaction a été décrite dans la littérature par l'utilisation d'électrophiles (hormis le proton) tels que l'iode, les dérivés séléniés, les sels de mercure et certains complexes de palladium. Ces électrocyclisations, qui seront brièvement abordées dans une première partie, nécessitent une seconde étape permettant l'élimination de l'entité électrophile introduite.

Cette réaction peut également être réalisée en présence d'acides de Brønsted ou de Lewis, généralement utilisés en quantité stoechiométrique. Il existe très peu d'exemples concernant cette réaction de cycloisomérisation en présence d'acides de Lewis. Ainsi, nous nous sommes particulièrement intéressés à ces dernières, et notamment par l'utilisation de triflates métalliques, considérés comme "superacides" de Lewis, en tant que catalyseurs. Ces diverses réactions de cyclisation décrites en présence d'acides de Lewis et de Brønsted seront résumées dans une seconde partie.

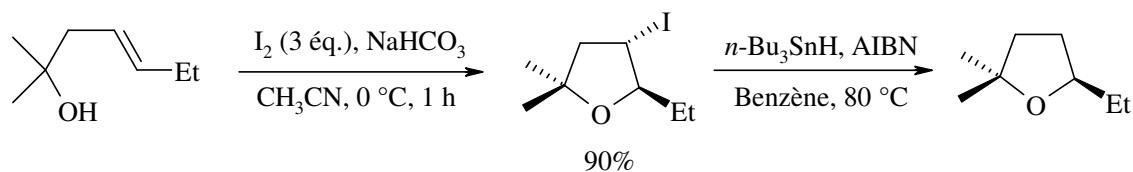
De manière générale, le mécanisme de la réaction de cyclisation électrophile d'un alcool ou d'un acide carboxylique insaturé passe par une espèce cationique intermédiaire, issue de la coordination de la double liaison sur l'électrophile. Il y a ensuite attaque du nucléophile (groupement hydroxyle ou carboxyle) sur ce cation pour conduire à l'hétérocycle oxygéné désiré (Equation 4).



Equation 4

II.1. Halocyclisation

La réaction de halocyclisation et en particulier celle d'iodolactonisation d'acides γ,δ -insaturés fut décrite pour la première fois au début du siècle dernier par Bougault.³⁶ Dans cette réaction, l'acide insaturé est dissout dans une solution aqueuse de NaHCO_3 , puis traité par une solution de I_2 dans KI . De façon similaire, la formation d'iodoéthers à partir d'alcools insaturés est réalisée dans les mêmes conditions. Bien que cette réaction nécessite souvent des temps réactionnels assez longs, cette procédure est toujours utilisée de nos jours (Equation 5).^{37,38} L'élimination de l'iode sur l'éther cyclique formé peut être réalisée par traitement avec de l'hydruure de tri-*n*-butylétain (*n*- Bu_3SnH) en présence d'azabis(isobutyronitrile) (AIBN).

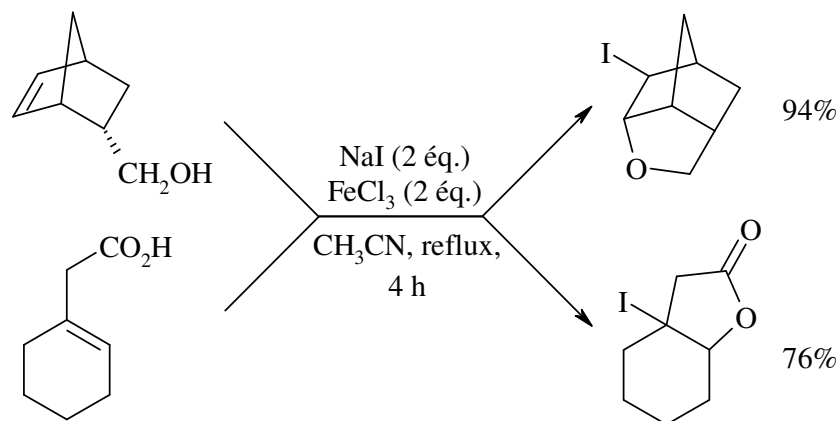


Equation 5

En 2004, une revue concernant la réaction de cyclofonctionnalisation par halolactonisation a été publiée permettant ainsi de rendre compte de l'étendue du développement de cette réaction.³⁹ De part le nombre important de publications, nous ne citerons, par la suite, que quelques exemples récemment développés dans lesquels les conditions classiques sont remplacées par d'autres systèmes, moins toxiques et/ou plus efficaces.

Afin d'éviter les risques de stockage et de transport que les halogènes présentent pour l'environnement, un certain nombre de méthodes impliquant l'oxydation de composés halogénés ont été décrites dans la littérature.

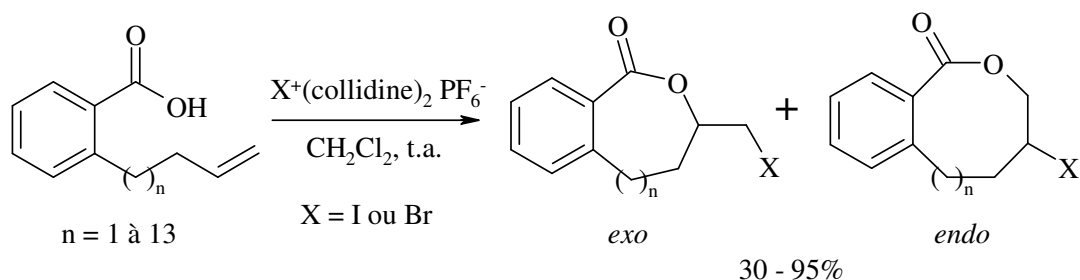
En effet, l'utilisation de divers oxydants⁴⁰⁻⁴² en présence de sels iodés a été développée, c'est le cas par exemple du chlorure de fer (FeCl_3) utilisé en combinaison avec l'iodure de sodium (NaI) pour générer l'entité électrophile, l'ion iodonium.⁴³ Par cette méthode, une série de iodoéthers et de iodolactones est obtenue dans l'acétonitrile à reflux à partir des alcools et acides insaturés correspondants (Equation 6).



Equation 6

De la même façon, l'utilisation d'Oxone[®] (mélange de composés peroxydiques de potassium) comme agent oxydant en présence d'iodure de potassium a récemment été décrite pour conduire à des lactones et des éthers cycliques iodés à partir des alcools et des acides insaturés correspondants dans un milieu eau-acétonitrile.⁴⁴

Un exemple qui nous a paru intéressant concerne la possibilité de former des lactones de tailles moyennes (de 7 à 20 chaînons) par halolactonisation d'acides ω -insaturés. Cette réaction de cyclofonctionnalisation a été récemment développée en présence d'iode ou de brome de bis(collidine) hexafluorophosphate, réactif qui s'est avéré très efficace (Equation 7).⁴⁵

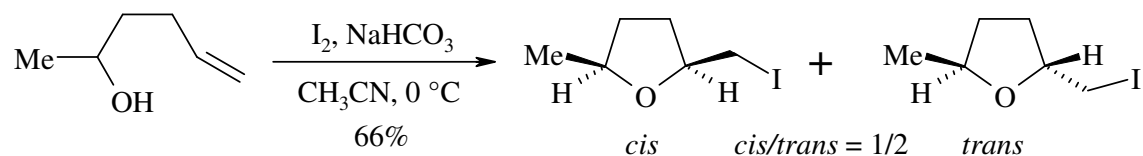


Equation 7

Le ratio *exo/endo* a été examiné en fonction du nombre de carbones de l'acide carboxylique de départ. Lorsque n est égale à 1, la réaction est régiosélective en faveur du produit *exo*,

formé avec un rendement de 93% en présence de l'électrophile iodé. Cependant, lorsque la longueur de la chaîne augmente, la formation du produit *endo* est de plus en plus favorisée.

Quant à la stéréosélectivité de la réaction, elle a été étudiée par Bartlett et coll.⁴⁶ dans le cadre de la synthèse de cycles tétrahydrofuraniques substitués en positions 2 et 5 (Equation 8), et plus récemment par l'équipe de Knight³⁸ concernant la iodocyclisation 5-*endo-trig* de divers alcools homoallyliques.



Equation 8

L'utilisation de réactifs permettant de contrôler l'énantiosélectivité de l'iodocyclisation a également été décrite. Nous pouvons par exemple citer l'utilisation du chlorure d'iode en présence d'une amine chirale⁴⁷ ou de la *N*-iodosuccinimide⁴⁸ en présence d'un complexe (*R*)-Binol-Ti(IV), qui ont permis l'obtention de divers hétérocycles oxygénés énantiomériquement enrichis.

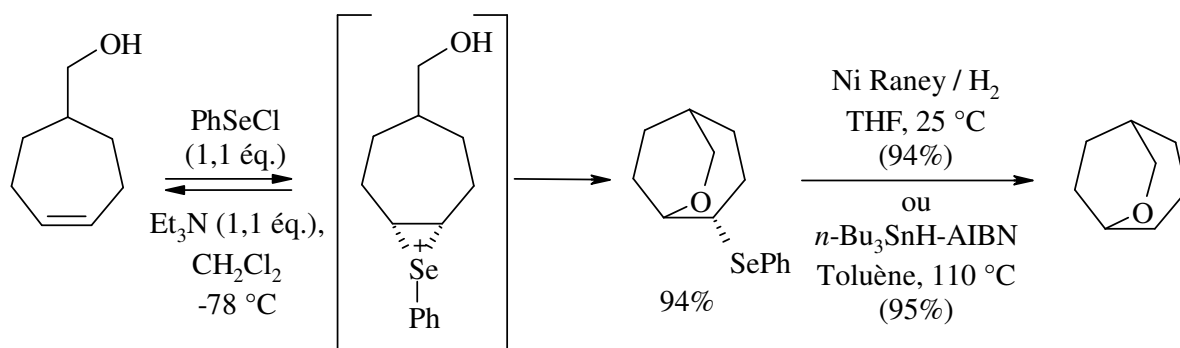
Les composés bromés tels que le *N*-bromosuccinimide, le brome ou encore la *N*-bromophthalimide ont notamment été utilisés dans la réaction d'halocyclisation conduisant à des lactones et des éthers cycliques bromés à partir des alcools et des acides insaturés correspondants.⁴⁹⁻⁵⁵

La réaction de cyclofonctionnalisation par réaction d'halocyclisation est une méthode efficace pour l'obtention d'haloléthers et d'halolactones diversement substitués. Cependant, elle présente quelques inconvénients : la toxicité des réactifs utilisés, leur utilisation en quantité stoechiométrique ou plus (souvent 3 équivalents) et la nécessité d'éliminer l'électrophile dans une seconde étape.

II.2. Composés sélénisés comme électrophiles

La réaction de sélénocyclisation est comparable à celle d'halocyclisation. En effet, la sélénocyclisation résulte de l'ouverture intramoléculaire d'un *épi*-sélénure intermédiaire par un groupement hydroxyle ou carboxyle (Equation 9). Cette réaction a été décrite pour la première fois en 1960 par l'utilisation d'halogénures d'arylsélénium pour la cyclisation d'acides insaturés.⁵⁶ Depuis sa découverte, divers réactifs sélénisés électrophiles et de nombreuses conditions réactionnelles ont été développées. De récentes revues ont mis en évidence l'étendue de ce procédé permettant l'élaboration de composés cycliques hautement fonctionnalisés.^{39,57}

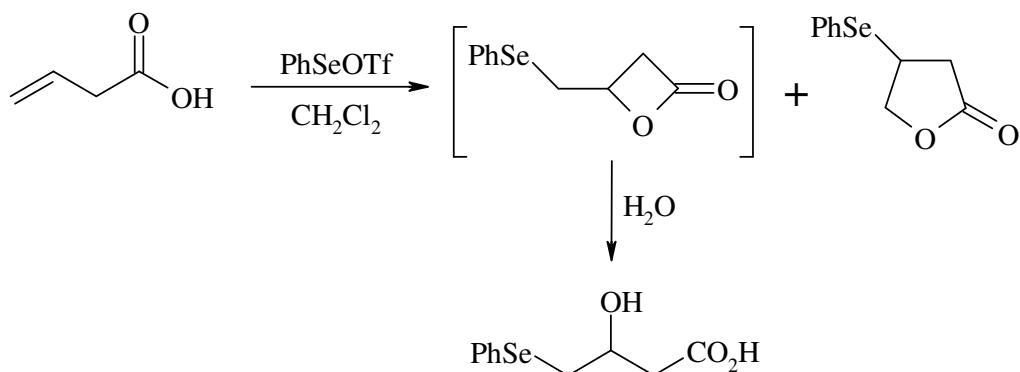
Les exemples présentés ci-dessous illustrent le mécanisme de la réaction de sélénocyclofonctionnalisation (Equation 9).^{58,59} La suppression du groupement sélényle sur l'éther cyclique ou sur la lactone formée peut être effectuée soit par hydrogénolyse de la liaison carbone-sélénium en présence de nickel de Raney, soit par traitement avec de l'hydruure de tri-*n*-butylétain (*n*-Bu₃SnH) en présence d'une faible quantité d'azabis(isobutyronitrile) (AIBN).



Equation 9

Parmi les divers réactifs sélénisés employés, le triflate de phénylsélényle a notamment été utilisé pour la sélénolactonisation d'acides carboxyliques β,γ -, γ,δ - et δ,ϵ -insaturés.⁶⁰ Ainsi, la cyclisation de l'acide 3-buténoïque conduit à un mélange de γ -lactone (29% à 0 °C et 11% à -78 °C) et d'acide 3-hydroxy-4-phénylsélénobutanoïque (16% à 0 °C et 58% à -78 °C) après

hydrolyse du mélange réactionnel. L'acide formé est sans doute dû à l'hydrolyse de la β -lactone intermédiaire (Equation 10).

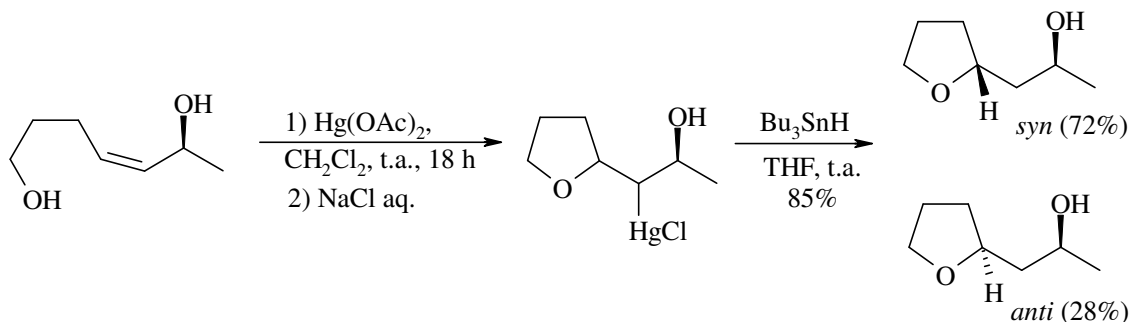


Equation 10

Les inconvénients de la réaction de sélénocyclisation sont similaires à ceux de l'halocyclisation puisque le composé formé comporte un groupement sélénié qu'il faut ensuite éliminer. De la même façon, les réactifs séléniés sont toxiques^{61,62} et sont utilisés en quantité stoechiométrique.

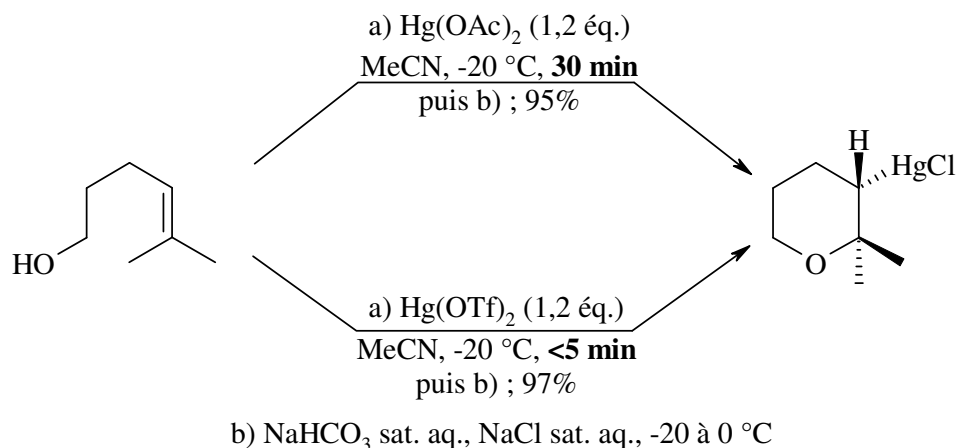
II.3. Oxymercuration

Dans les réactions d'électrocyclisation, le rôle de l'électrophile initial peut aussi être assuré par des cations métalliques. Ainsi, dans la réaction d'oxymercuration, l'ion mercurique est l'électrophile utilisé.⁶³ Le réactif le plus couramment utilisé est l'acétate de mercure (Equation 11), l'ion mercurinium étant l'intermédiaire cationique formé dans un premier temps.⁶⁴ La démercuration est généralement réalisée par réduction à l'aide du borohydure de sodium (NaBH_4) en milieu basique ou par l'hydruure de tri-*n*-butylétain.



Equation 11

Divers sels de mercure ont été utilisés dans la réaction d'oxymercuration.⁶³ Nous pouvons, par exemple citer, l'utilisation récente du triflate de mercure, à la place de l'acétate de mercure, qui permet de diminuer le temps réactionnel (Equation 12).⁶⁵



Equation 12

Malgré les bons rendements de cette réaction, la toxicité des dérivés mercuriques est bien connue^{66,67}, de plus ces dérivés sont utilisés en quantité stoechiométrique.

II.4. Cyclisation d'alcools insaturés en présence de complexes du palladium

Le palladium, de par les propriétés de ses différents états d'oxydation, peut agir à la fois comme nucléophile (Pd^0) et comme électrophile (Pd^{II}), en permettant le développement de nombreuses réactions catalytiques.⁶⁸

Les complexes du palladium(II) peuvent se coordonner à la double liaison d'alcools ou d'acides insaturés, jouant alors le rôle d'électrophile. Ils permettent ainsi leur cyclisation en éthers cycliques et lactones correspondants. Parmi le grand nombre de réactions catalytiques impliquant les oléfines en présence de complexes de palladium(II), nous nous sommes particulièrement intéressés à la réaction de type Wacker adaptée aux alcools insaturés, ainsi qu'à quelques exemples de réactions faisant intervenir des complexes π -allyliques du palladium(II).

La réaction de type Wacker concerne l'oxydation d'oléfines en dérivés carbonylés en présence d'eau catalysée par un complexe de Pd (II).⁶⁹ Le $\text{Pd}(\text{II})$ est recyclé en présence de O_2 et d'un complexe de cuivre(II).

Dans le cas de l'application de la réaction de Wacker aux alcools insaturés, le Pd(II) se complexe à la double liaison de l'alcool insaturé permettant ainsi d'activer l'attaque nucléophile intramoléculaire du groupement hydroxyle. Cette cyclisation est suivie d'une élimination de l'hydrure en β pour conduire au produit cyclique désiré et à un complexe de Pd(0). L'oxydation du Pd(0) par un système oxydant, en général O_2 en présence d'un complexe de cuivre (II), permet de régénérer le Pd(II) (Figure 9). Dans le cas de ces cyclisations, des dérivés cycliques comportant une insaturation sont obtenus.

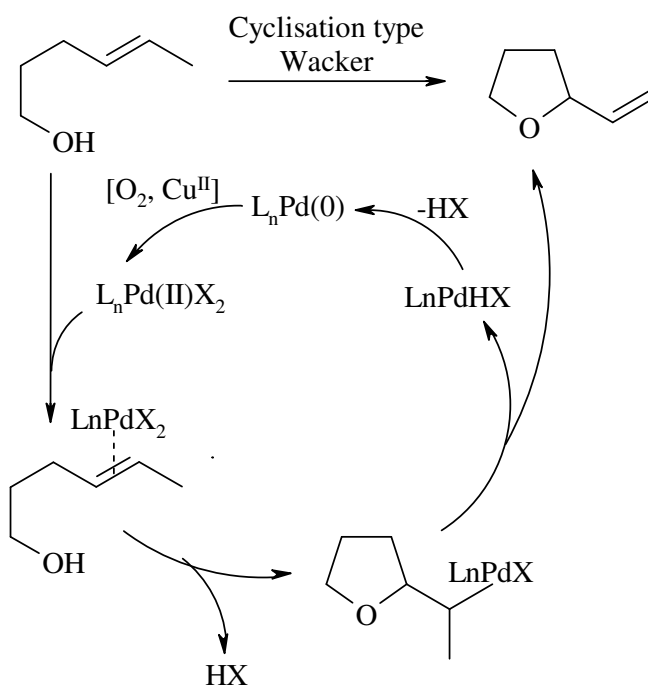
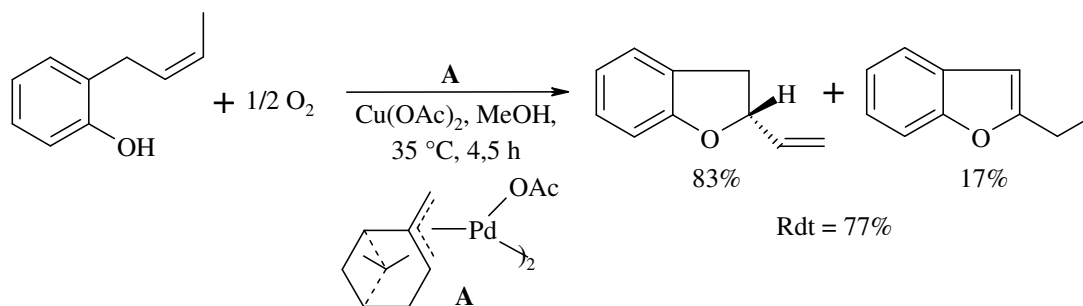


Figure 9 : Cycle catalytique de la réaction de type Wacker appliquée à l'oxydation d'un alcool γ,δ -insaturé

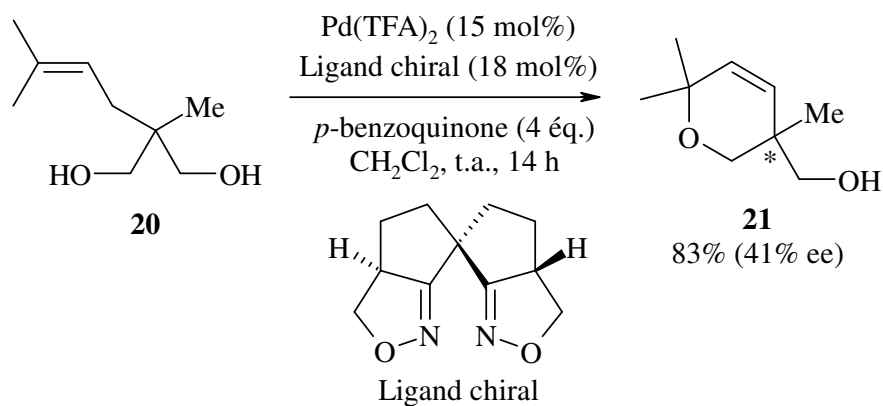
Cette oxydation a été appliquée à la préparation de divers composés hétérocycliques.

Le développement de la réaction de cyclisation asymétrique de type Wacker a permis la synthèse, par exemple, du 2,3-dihydrobenzofurane substitué optiquement actif à partir du (Z)-2-(2-butényl)phénol catalysée par un complexe chiral du Pd(II), l'acétate de (+)-(η^3 -pinène)palladium(II), en présence de Cu(II) et d' O_2 (Equation 13).⁷⁰



Equation 13

Cette réaction n'a été que très récemment étendue à divers alcools aliphatiques insaturés.⁷¹ Les ligands chiraux alors utilisés sont de type spiro bis(isoxazoline), connus pour leur affinité avec le Pd (II) et leur relative stabilité en milieu oxydant. Le système catalytique basé sur le trifluoroacétate de palladium(II) ($\text{Pd}(\text{TFA})_2$) en présence d'un ligand spiro bis(isoxazoline) permet, par exemple, la cyclisation asymétrique du diol insaturé **20** en présence de *p*-benzoquinone dans le dichlorométhane à température ambiante. Le produit de cyclisation **21** est obtenu avec un rendement de 83% et un excès énantiomérique de 41% (Equation 14). Dans cette réaction, la réoxydation du Pd (0) en Pd (II) s'effectue à l'aide de la benzoquinone.

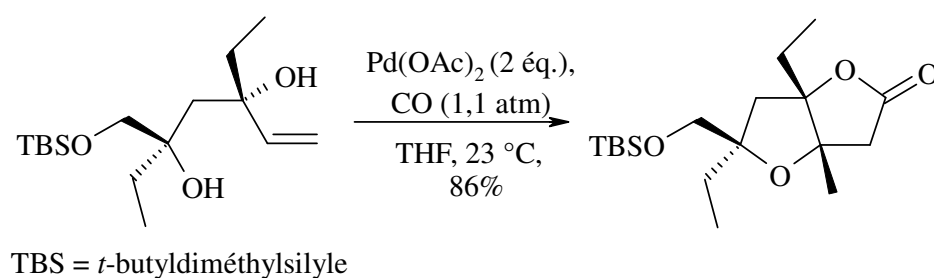


Equation 14

De nouvelles conditions pour la cyclisation asymétrique de type Wacker ont récemment été mises au point. Elles impliquent un complexe de Pd(II), de la pyridine, du tamis moléculaire et de l'oxygène moléculaire (conditions aérobiques) ainsi qu'un ligand chiral ((-)-spartéine) dans le toluène à reflux, produisant comme seul sous-produit de l'eau.⁷² Ces conditions réactionnelles permettent d'éviter l'utilisation du traditionnel système oxydant Cu/O_2 , qui

introduit un second cycle catalytique (voir figure 9), ou encore celle de la benzoquinone qui doit être éliminée en fin de réaction.

L'alkoxycarbonylation est une variante de la cyclisation de type Wacker qui implique l'insertion du monoxyde de carbone dans la liaison carbone-palladium. Cette réaction est catalysée par des complexes du palladium(II), et a été utilisée pour la préparation de système cyclique furano-furanone comme nous le montre l'exemple de la double cyclisation de l'équation 15.⁷³



Equation 15

Les dérivés du palladium(II) sous la forme de complexes π -allyliques constituent également des composés intermédiaires dans le cadre de réactions de cyclisation d'alcools ou d'acides insaturés. Ainsi, de nombreux substrats allyliques, tels que les halogénures, les acétates, les carbonates ou les carbamates d'allyle, subissent l'addition oxydante du palladium(0) pour former les complexes de (η^3 -allyl)palladium(II), qui peuvent ensuite réagir avec une grande variété de nucléophiles.⁷⁴⁻⁷⁷

L'utilisation du groupement silyle en position allylique représente une alternative intéressante au groupement acétate et carbonate. Ainsi, la cyclisation intramoléculaire d'allylsilanes catalysée par des complexes du palladium(II) a été récemment étudiée.⁷⁸ Il y a, dans un premier temps, déplacement du groupement silyle pour former l'intermédiaire (η^3 -allyl)palladium(II), puis attaque nucléophile intramoléculaire de la fonction hydroxyle sur ce complexe et enfin réoxydation du Pd(0) par le Cu(II) (Figure 10).

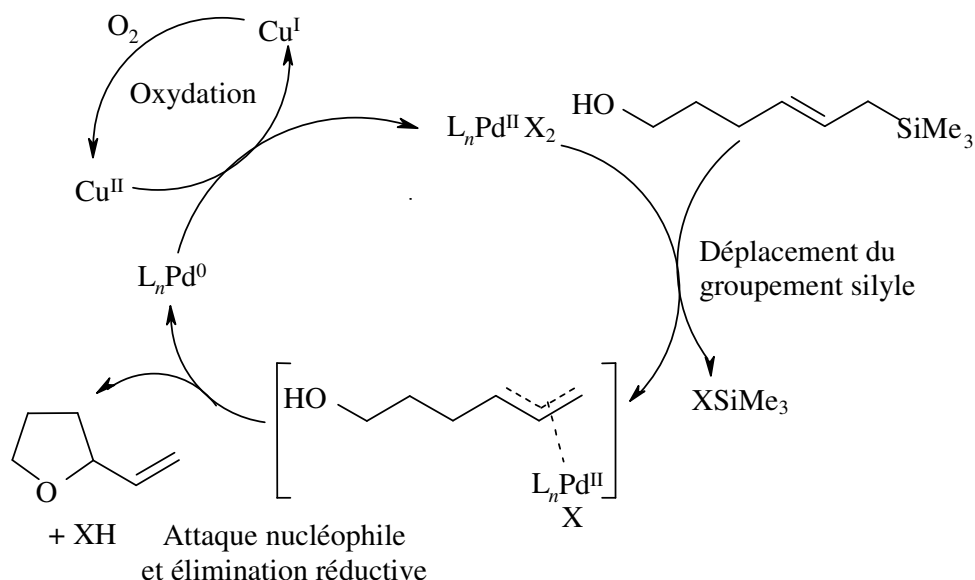


Figure 10

Par ailleurs, de nombreux complexes organopalladiés sont capables d'amorcer l'attaque intramoléculaire d'hétéronucléophiles sur des alcynes par coordination. Un certain nombre de lactones et d'éthers cycliques a été élaboré selon cette stratégie de cyclisation.⁷⁹

II.5. Cycloisomérisation en milieu acide protique

L'objectif de mon travail de thèse a concerné le développement d'une nouvelle méthode de synthèse de lactones et d'éthers cycliques par cyclisation d'alcools et d'acides insaturés en milieu non protique. Pour cela, nous avons utilisé les triflates métalliques, de type "superacides" de Lewis, comme catalyseurs pour réaliser cette réaction de cyclisation. Toutefois, une partie de notre étude a concerné l'utilisation de l'acide triflique en tant que catalyseur pour la cycloisomérisation d'alcools et d'acides insaturés.

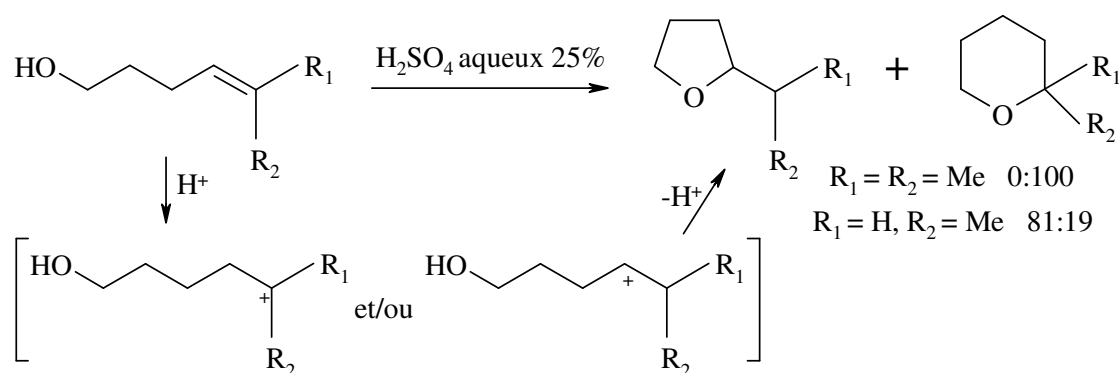
Contrairement à l'électrocyclisation, cette réaction réalisée en milieu acide constitue une voie de synthèse importante qui permet d'accéder directement aux hétérocycles oxygénés correspondants. Cette méthode de synthèse est bien connue par l'utilisation d'acides de Brønsted, requis en générale en quantité stoechiométrique ou en excès. Il existe très peu d'exemples dans lesquels les acides de Lewis soient utilisés en quantité stoechiométrique ou catalytique pour réaliser ces cyclisations.

Dans cette partie, nous allons tout d'abord présenter les diverses méthodes de cyclisation décrites en présence d'acides protiques classiques et de superacides de Brønsted utilisés en quantité stoechiométrique ou en large excès. Puis nous verrons les quelques exemples qui ont été développés concernant cette réaction par l'utilisation de ces acides protiques en quantité catalytique. Enfin, nous aborderons le cas particulier des réactions de cyclisation réalisées en milieu hétérogène en présence de résines échangeuses d'ions.

II.5.1. Utilisation d'acides protiques en quantité stoechiométrique et/ou en excès

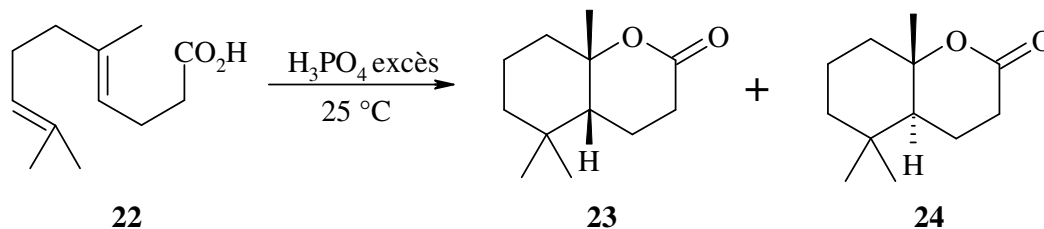
L'addition intermoléculaire d'un alcool sur une double liaison en milieu protique est une réaction classique très utilisée pour la formation d'éthers.⁸⁰ Ainsi, l'obtention d'éthers cycliques à partir des alcools γ -éthyleniques correspondants en milieu H^+ est une réaction connue depuis de nombreuses années dans laquelle l'acide protique (acide sulfurique ou phosphorique, en général) est utilisé à la fois comme réactif et comme solvant, en large excès par rapport au produit de départ.⁸¹⁻⁸³

La régiosélectivité de cette réaction a notamment été étudiée à partir de divers alcools possédant une double liaison diversement substituée.⁸⁴ Ces réactions réalisées dans l'acide sulfurique aqueux à 25% (v/v) à 90 °C ont permis l'obtention de tétrahydrofuranes et de tétrahydropyranes substitués avec des rendements en produits isolés allant de 80 à 90% (Equation 16). Dans ce cas, l'acide sulfurique est utilisé en large excès et joue à la fois le rôle de réactif et de solvant. Selon la règle de Markownikoff, le proton se fixe sur le carbone le moins substitué de la double liaison pour conduire au carbocation intermédiaire le plus stable, suivi de l'addition du groupement hydroxyle sur ce dernier.



Equation 16

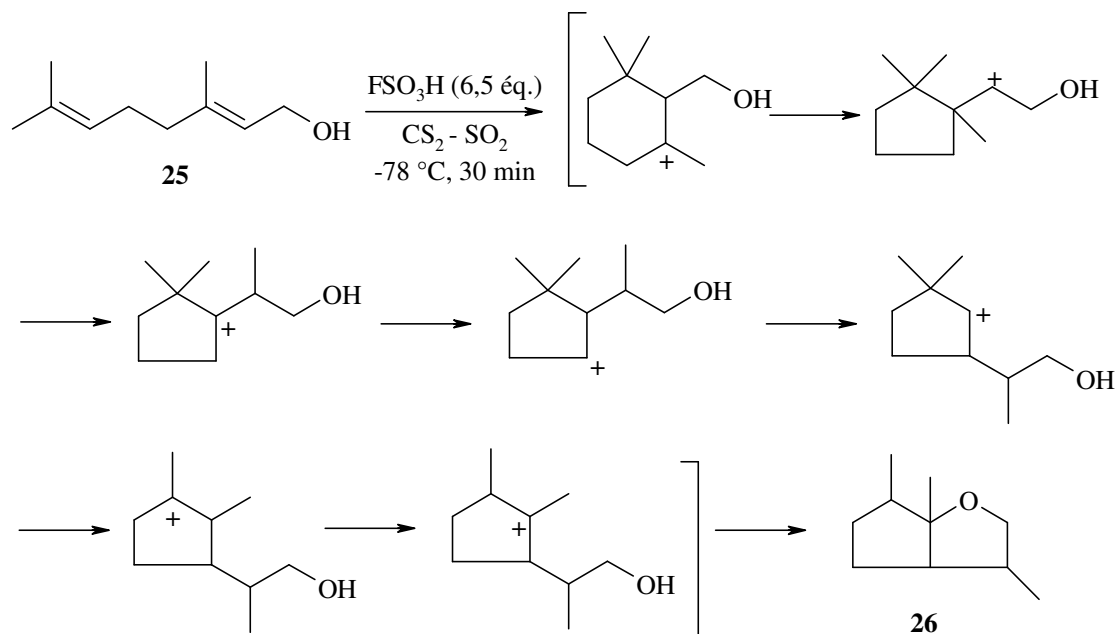
De façon similaire, la synthèse de lactones a été réalisée à partir des acides insaturés correspondants en présence d'agents donneurs de protons utilisés en large excès tels que l'acide sulfurique, l'acide *para*-toluènesulfonique, l'acide phosphorique, l'acide oxalique...^{85,86} Par exemple, la cyclisation de l'acide géranylacétique **22** dans l'acide phosphorique à 25 °C conduit à un mélange de lactones épimériques **23** et **24**, dont la lactone **23** est majoritaire (Equation 17).



Equation 17

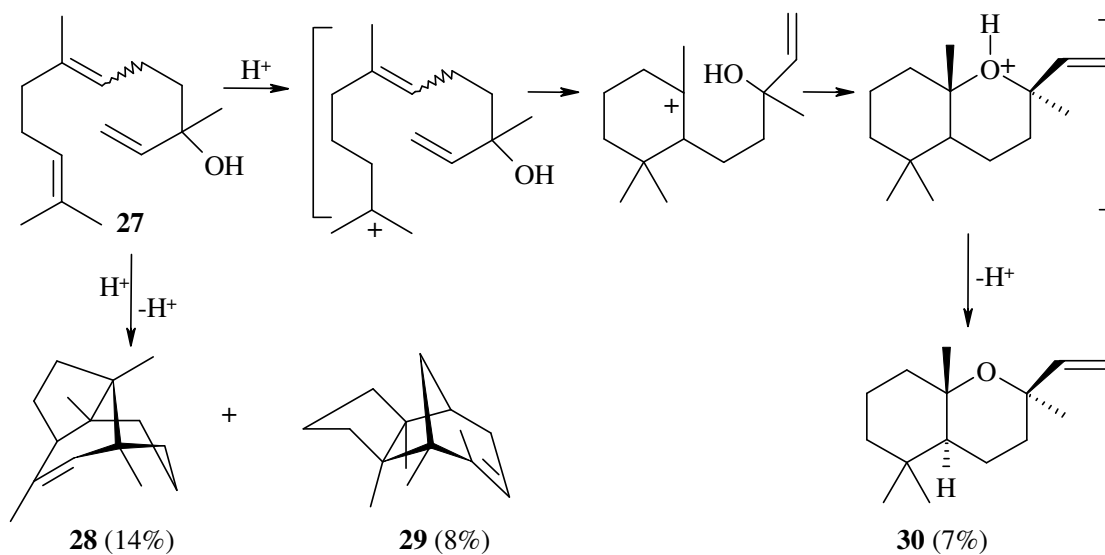
Les "superacides", dont l'acidité est plus forte que celle de l'acide sulfurique pur, ont également été utilisés dans des réactions de cyclisation d'alcools insaturés.

Ainsi, l'utilisation de l'acide fluorosulfonique a été développée, par exemple, pour la synthèse d'éthers cycliques à partir d'alcools terpéniques.^{87,88} En effet, sa forte acidité et sa faible nucléophilicité permettent de supprimer les réactions d'élimination ainsi que les réactions avec des nucléophiles externes, favorisant les réactions nucléophiles intramoléculaires. D'après les auteurs, la cyclisation en milieu superacide permettrait d'obtenir des produits complètement différents de ceux formés par des procédés classiques de cyclisation en milieu acide. En effet, le temps de vie des carbocations intermédiaires devrait être suffisant pour subir des réactions peu ordinaires. Ainsi, le traitement d'un alcool allylique tel le géraniol **25** avec de l'acide fluorosulfonique (FSO_3H) dans du disulfure de carbone et du dioxyde de soufre ($\text{CS}_2\text{-SO}_2$) à -78 °C a conduit, après traitement, à l'éther bicyclique **26** avec un rendement de 78% (Equation 18). Il faut noter que cet éther cyclique **26** n'avait jamais été décrit auparavant à partir d'alcools terpéniques dans des milieux acides classiques.



Equation 18

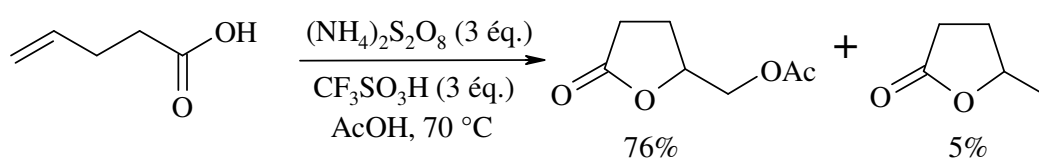
De la même façon, la cyclisation du (*E*)- et du (*Z*)-nérolidol **27** dans un système FSO_3H (10 eq.)- SO_2FCl à -110°C conduit à un mélange complexe de produits comprenant les composés tricycliques **28** et **29** et l'oxyde **30** avec des rendements faibles (Equation 19).⁸⁹ Par ailleurs, la synthèse d'éthers cycliques a été également réalisée en milieu superacide à partir de diols.⁹⁰



Equation 19

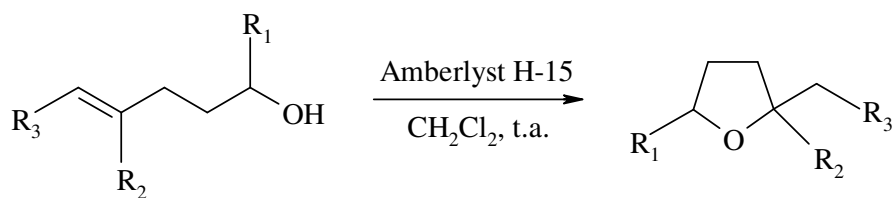
Même si notre étude porte plus particulièrement sur la cyclisation en présence de triflates métalliques, une partie de nos expériences a concerné la cyclisation d'alcools et d'acides insaturés en présence d'acide triflique ($\text{CF}_3\text{SO}_3\text{H}$ ou TfOH). L'acide triflique est également un superacide (Voir partie III.1.1. page 39 de l'étude bibliographique). A notre connaissance, la réaction d'acétoxylation d'acides oléfiniques avec du persulfate d'ammonium dans l'acide acétique constitue le seul exemple où ce superacide est impliqué dans la formation de lactones (Equation 20).⁹¹

Dans cette réaction, l'utilisation de 3 équivalents de TfOH et 3 équivalents de persulfate d'ammonium dans l'acide acétique à 70 °C conduit aux lactones acétylées à partir des acides insaturés correspondants dans une réaction d'oxydation.



Equation 20

Des réactifs acides protiques tels que les résines échangeuses dans des milieux hétérogènes ont été utilisés comme agents de protonation dans l'électrocyclisation d'alcools γ,δ -insaturés non activés.⁹² L'utilisation par exemple de l'Amberlyst H-15 dans ces réactions a été étudiée. Cependant, la réaction n'est efficace que dans le cas d'alcools insaturés substitués en position γ , la cyclisation d'alcools secondaires ou de ceux possédant une double liaison monosubstituée en position δ n'a pas lieu (Equation 21). Ceci est sans doute dû à la faible acidité de la résine, insuffisante pour activer la double liaison dans ces cas.



R₁	R₂	R₃	Temps (h)	Rdt (%)
H	Me	Et	4	98
H	H	Bu	24	-
Me	H	Bu	24	-
H	Ph	H	6,5	89

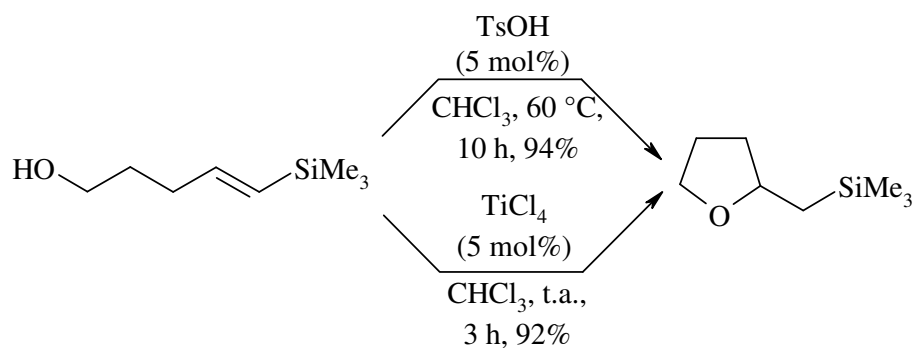
Equation 21

Les acides protiques classiques et les superacides sont très souvent utilisés en quantité stoechiométrique, et dans certains cas en large excès, comme le montrent les réactions décrites. En effet, il existe très peu d'exemples dans lesquels l'agent de protonation soit utilisé en quantité catalytique pour permettre la cyclisation d'alcools ou d'acides insaturés non-conjugués ou bien comportant une double liaison non-substituée.

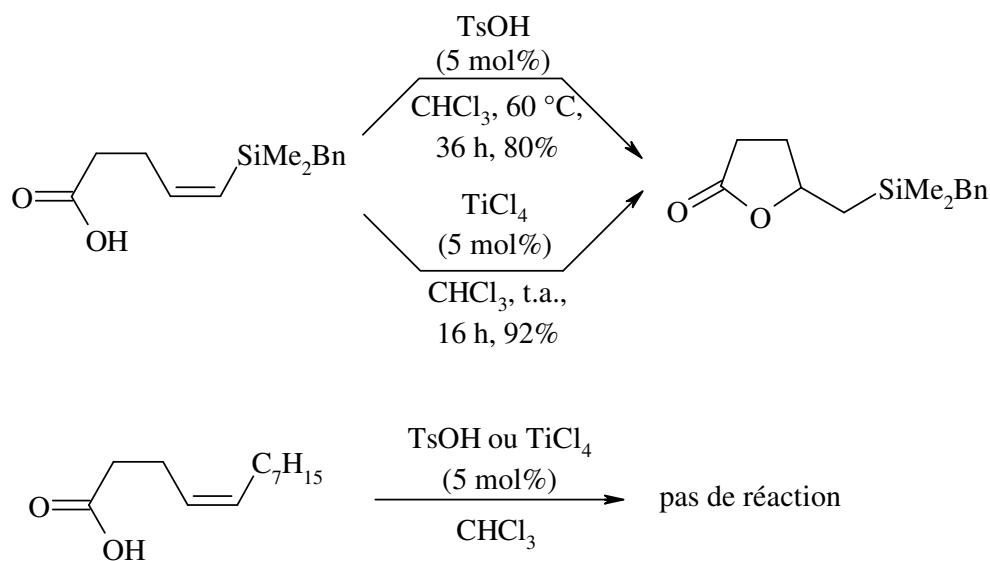
II.5.2. Cyclisation en présence d'acides protiques utilisés en quantité catalytique

Les très peu d'exemples décrits concernant ce type de cyclisation sont décrits dans certains brevets par l'utilisation catalytique d'acides protiques tels que l'acide *para*-toluènesulfonique pour la préparation de molécules polycycliques comportant un tétrahydrofurane substitué.¹⁹

Il existe également quelques exemples concernant la cyclisation de substrats particuliers par l'utilisation d'acide en quantité catalytique, notamment celle des vinylsilanes portant un groupement hydroxyle (Equation 22). Dans ces réactions, la protonation du groupement vinylsilane s'effectue en α du groupement triméthylsilyle pour conduire au carbocation silylé en position β , stabilisé par la liaison carbone-silicium adjacente.⁹³ Cette cyclisation a été décrite en présence de 5% molaire d'acide *para*-toluènesulfonique (TsOH) ou de chlorure de titane (TiCl₄) conduisant aux hétérocycles oxygénés correspondants.

**Equation 22**

De façon similaire, la synthèse de lactones silylés a été réalisée à partir de vinylsilanes portant un groupement carboxyle (Equation 23). Dans cette étude, des tests de cyclisation de l'acide (Z)-4-dodécénoïque non silylé catalysés par 5% de TsOH ou de TiCl_4 dans le chloroforme n'ont donné aucun résultat. Ceci montre bien le rôle crucial qu'apporte le groupement silyle dans l'activation de la double liaison dans la cyclisation par catalyse acide.⁹⁴

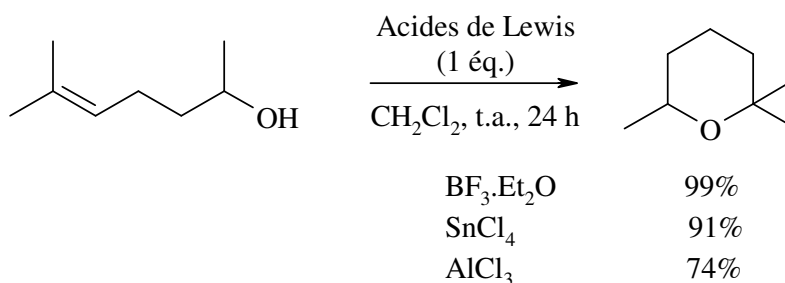
**Equation 23**

Hormis ces quelques exemples particuliers, il n'existe pas, à notre connaissance, d'exemples de cyclisation d'alcools et d'acides insaturés dans lesquels l'acide protique soit utilisé en quantité catalytique.

II.6. Cycloisomérisation en présence d'acides de Lewis

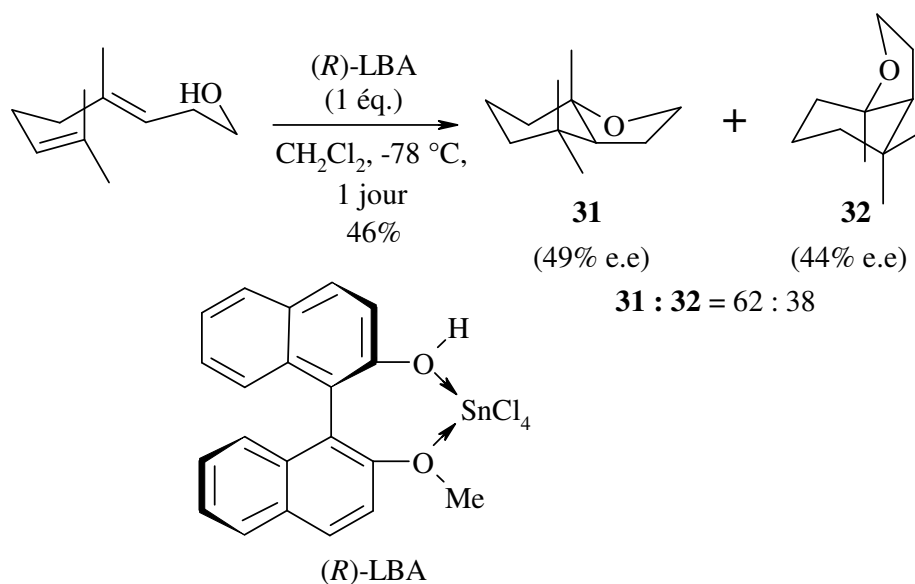
Dans notre travail, l'intérêt s'est plus particulièrement porté sur la cyclisation d'alcools et d'acides insaturés en présence d'acides de Lewis. Contrairement aux cyclisations décrites en milieu protique, ces réactions ont été très peu étudiées et font appel pour l'essentiel à l'utilisation d'acides de Lewis en quantité stoechiométrique.

Dans la littérature, il existe quelques exemples concernant la cycloisomérisation d'alcools et d'acides insaturés assistée par des acides de Lewis (Equation 24). Les plus couramment utilisés sont le chlorure d'aluminium (AlCl_3), le chlorure d'étain (SnCl_4) et l'éthérate de trifluorure de bore ($\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$). Ils permettent la cyclisation d'alcools oléfiniques en éthers cycliques par leur utilisation en quantité stoechiométrique dans le dichlorométhane dans le cas de doubles liaisons trisubstituées.⁹⁵



Equation 24

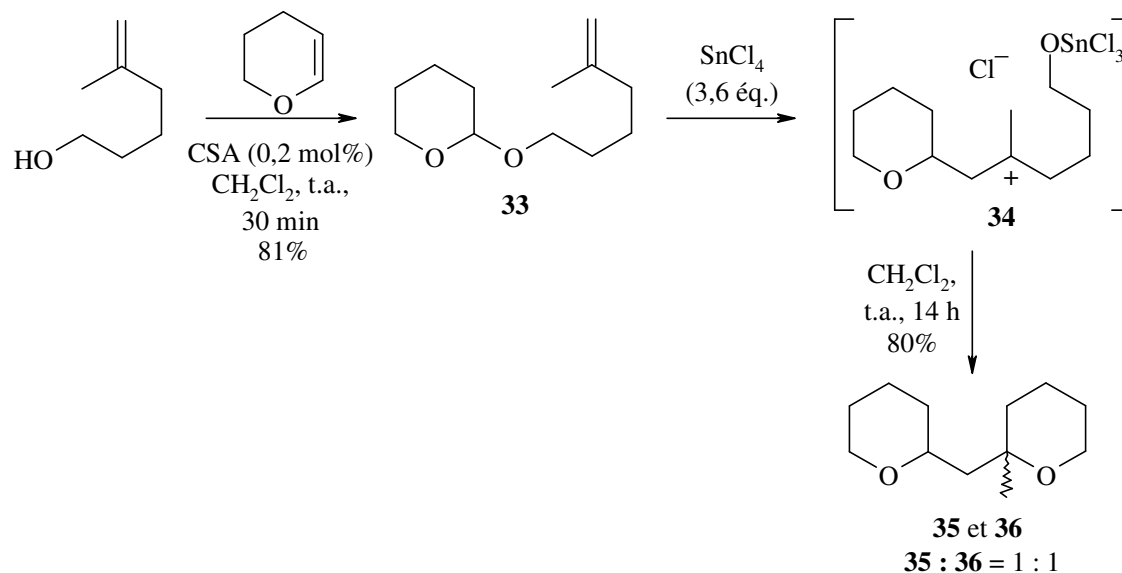
Le concept de LBA (Lewis acid assisted chiral Brønsted Acid) a été utilisé dans des réactions de cyclisations d'alcools polyoléfiniques insaturés.⁹⁶ Dans ce concept, la coordination d'un acide de Lewis et d'un acide de Brønsted augmente l'acidité de Brønsted du proton. Les LBA chiraux, générés à partir d'acides de Brønsted chiraux, fournissent les protons dans un environnement chiral. Le catalyseur chiral peut, par exemple, être généré *in situ* à partir du (*R*)-(+)-Binol-Me (naphtol comme acide) et du chlorure d'étain dans le dichlorométhane à -78 °C. Après quelques minutes, l'alcool dioléfinique est ajouté à la même température et les composés bicycliques suivants **31** et **32** sont obtenus après hydrolyse avec un rendement de 46% et un excès énantiomérique respectivement de 49 et 44% (Equation 25). Il faut tout de même remarquer que, dans ce cas, le (*R*)-LBA est utilisé en quantité stoechiométrique par rapport à l'alcool de départ. Le concept de LBA a été initié par Yamamoto et coll. en 1994 dans la réaction de protonation énantiosélective d'éthers d'énols silylés prochiraux.⁹⁷



Equation 25

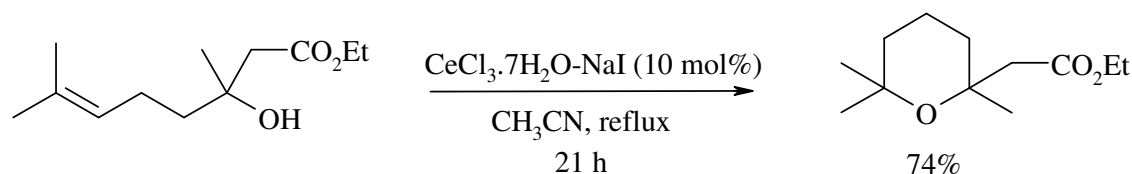
Les acides de Lewis sont également impliqués dans une réaction un peu particulière qui concerne la formation d'éthers cycliques par réarrangement de dérivés tétrahydropyraniques d'alcools insaturés.⁹⁸ Ces dérivés, comme par exemple l'acétal **33**, sont préparés par addition des alcools oléfiniques sur le dihydropyrane en présence de l'acide camphorsulfonique (CSA). En présence de 3,6 équivalents de tétrachlorure d'étain, le composé **33** se réarrange en un carbocation intermédiaire **34** (Equation 26) pour aboutir à un mélange de diastéréoisomères **35** et **36** dans des proportions 1/1.

De façon similaire, les dérivés tétrahydropyraniques d'esters insaturés peuvent conduire, après réarrangement, à un mélange diastéréoisomérique de lactones comportant un substituant tétrahydropyrane.⁹⁸



A notre connaissance, aucune réaction de cyclisation d'alcools et d'acides insaturés possédant une double liaison non activée n'a été décrite dans la littérature par l'utilisation d'acide de Lewis en quantité catalytique.

Il existe cependant un exemple dans lequel un acide de Lewis est utilisé en quantité catalytique et celui-ci concerne la cyclisation de 3-hydroxyesters insaturés en présence de chlorure de cérium heptahydrate. Le chlorure de cérium (III) heptahydrate ($\text{CeCl}_3 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$) a récemment été utilisé dans des réactions diverses de synthèse organique (additions de Michael, déprotection d'éthers *p*-méthoxybenzyliques...).⁹⁹ Il a été également utilisé en présence d'iodure de sodium (NaI) dans l'acétonitrile à reflux pour la cyclisation de 3-hydroxyesters insaturés (Equation 27). La combinaison du $\text{CeCl}_3 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$ et de NaI est indispensable pour réaliser cette réaction. En effet, la formation d'un complexe entre ces deux espèces conduit à une entité avec une acidité de Lewis accrue. De plus, il semblerait que le groupement ester joue un rôle important puisque le remplacement de celui-ci par un groupement phényle ou benzyle diminue considérablement le rendement en produit cyclisé.¹⁰⁰



Ces rappels bibliographiques montrent l'ampleur des diverses réactions de cyclisation d'alcools et d'acides carboxyliques insaturés qui ont été développées en présence d'électrophiles. Dans le cas de la halo-, de la séléno- ou de la mercuricyclisation, une seconde étape est nécessaire pour éliminer l'électrophile qui permet d'initier et qui reste ensuite présent sur l'hétérocycle formé. Par ailleurs, les réactifs sont utilisés en quantité stoechiométrique, ce qui implique des problèmes environnementaux et de pollution dus aux rejets des déchets métalliques engendrés en fin de réaction. De plus, certains des réactifs utilisés sont toxiques pour l'homme. Dans le cas de la cycloisomérisation par le palladium(II), les réactions sont catalytiques ; elles nécessitent toutefois une seconde étape de réoxydation du complexe de Pd(0) et les hétérocycles obtenus possèdent encore une double liaison.

D'autre part, les réactions de cyclisation d'alcools et d'acides insaturés ont été décrites, dans la plupart des cas, par l'utilisation d'acides de Brønsted en quantité stœchiométrique ou en excès. Il existe très peu d'exemples dans lesquels les acides de Lewis soient utilisés en tant que réactifs pour réaliser ces cyclisations. En effet, des acides de Brønsted ou de Lewis très forts seraient nécessaires pour permettre leur utilisation en très faible quantité dans la cyclisation d'alcools et d'acides insaturés possédant une double liaison non activée. Aucun exemple concernant cette cyclisation n'a été décrit, à notre connaissance, par l'utilisation d'acides en quantité catalytique. Dans ce contexte, une alternative que nous avons envisagée d'examiner est l'utilisation de triflates métalliques, et également d'acide triflique, en tant que catalyseurs dans ces réactions.

III. Utilisation de l'acide triflique et des triflates métalliques comme catalyseurs en synthèse organique

Même si l'acide triflique ou les triflates métalliques n'ont jamais été employés dans des réactions de cyclisation catalytiques d'alcools et d'acides insaturés, ils ont été utilisés comme catalyseurs efficaces dans de nombreux autres processus. L'activité de ces catalyseurs dans diverses réactions de synthèse organique permet de constater le potentiel important que présentent les triflates métalliques, et également l'acide triflique.

La synthèse et la réactivité de l'acide triflique seront brièvement abordées dans une première partie, suivie de celles des triflates métalliques.

III.1. Synthèse et réactivité de l'acide triflique

III.1.1. Généralités et synthèse

L'acide trifluorométhanesulfonique ou acide triflique ($\text{CF}_3\text{SO}_3\text{H}$ ou TfOH) est considéré comme un superacide.¹⁰¹ Le groupement CF_3SO_3^- est fortement électroattracteur, ce qui stabilise sa base conjuguée (TfO^-), anion très faiblement coordinant, et qui confère à l'acide triflique une très forte acidité.

Le terme de superacide a été employé pour la première fois en 1927 par J.B. Conant pour qualifier les composés plus forts que les acides minéraux conventionnels.^{102,103}

Par la suite, Gillespie a introduit une définition arbitraire et assez large selon laquelle un superacide est un composé dont l'acidité est supérieure à celle de l'acide sulfurique à 100%.¹⁰³ La mesure du pKa de ces acides ne peut être effectuée dans l'eau, à cause de son effet nivelant. Pour mesurer de telles acidités, nous devons alors faire appel à des fonctions d'acidité comme par exemple la fonction de Hammett. Cette fonction se définit comme suit :

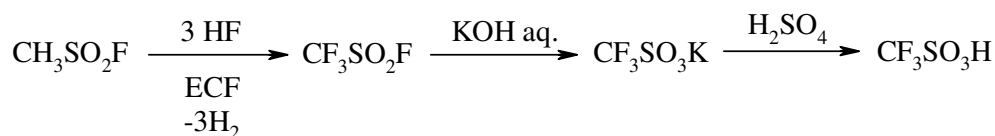
$$H_0 = \text{p}K_{\text{BH}^+} - \log ([\text{BH}^+]/[\text{B}]) \text{ pour la réaction } \text{H}^+ + \text{B} \longrightarrow \text{BH}^+$$

B et BH^+ font généralement référence à des indicateurs colorimétriques.

Il faut noter que l'échelle donnée par la fonction H_0 s'identifie à celle du pH dans l'eau. Dans cette échelle, l'acide sulfurique à 100% a une constante $H_0 = -12$. Pour l'acide triflique, la constante H_0 est de -14.

Diverses méthodes d'analyse, comme par exemple la spectroscopie de résonance ionique cyclotronique en phase gazeuse¹⁰⁴ (I.C.R), la résonance magnétique nucléaire¹⁰⁵ (R.M.N) ou la conductimétrie¹⁰⁶ ont permis l'évaluation des propriétés acido-basiques intrinsèques des superacides. Par conductimétrie, les constantes de dissociation de HI, FSO₃H et CF₃SO₃H ont été mesurées dans l'acide acétique. Ces mesures ont montré que l'acide triflique est le plus fort des trois dans l'acide acétique.¹⁰⁷ Par contre, dans l'acide sulfurique, l'acide triflique possède une force comparable à celle de l'acide chlorosulfonique, et il est plus faible que l'acide fluorosulfonique.¹⁰⁸

La synthèse de l'acide triflique a été pour la première fois décrite en 1954.¹⁰⁶ Depuis, la préparation de cet acide a été décrite selon diverses méthodes.^{106,109-111} La fluoration électrochimique (ECF) de fluorure ou de chlorure de méthanesulfonyle semble être la méthode la plus utilisée (Equation 28).¹¹¹



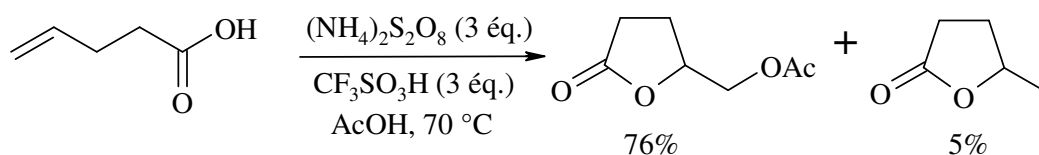
Equation 28 : Synthèse de l'acide triflique

III.1.2. Activité de l'acide triflique comme catalyseur acide

L'acide triflique est commercialement disponible, ainsi il a été utilisé en tant que catalyseur acide dans diverses réactions de synthèse organique.

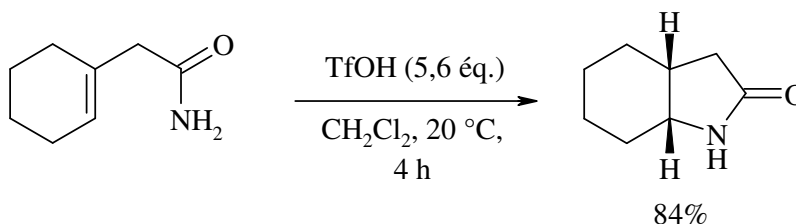
Dans cette partie, nous n'aborderons que quelques exemples choisis de réactions utilisant le TfOH, notamment des réactions de cyclisation impliquant l'attaque d'un nucléophile sur une double liaison ainsi que quelques réactions de formation de liaisons C-C.

La préparation oxydante de lactones acétylées (Equation 29) a été réalisée par l'utilisation d'acide triflique dans la réaction d'acétoxlactonisation d'acides carboxyliques insaturés (voir partie II.5.1. page 32).⁹¹



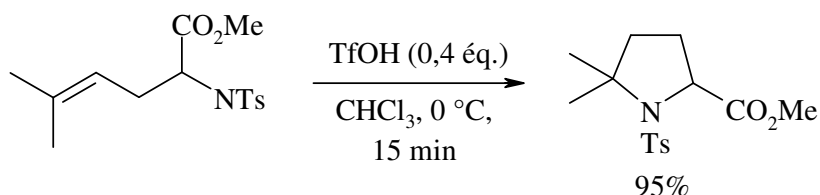
Equation 29

Par ailleurs, la cyclisation d'amides insaturés en présence d'un excès de TfOH a permis la synthèse de divers lactames (Equation 30). Ainsi, la préparation de γ - et de δ -lactames a été réalisée à partir des amides insaturés correspondants dans le dichlorométhane¹¹² ou dans le toluène à 100°C .¹¹³



Equation 30

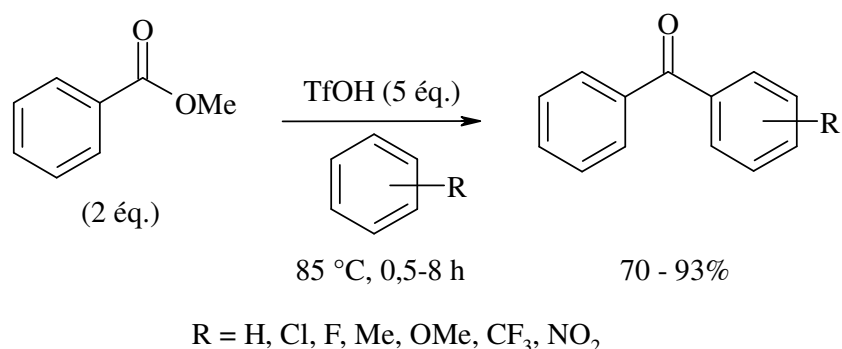
De façon similaire, la cyclisation de sulfonamides homoallyliques a conduit à la synthèse de plusieurs pyrrolidines en présence de 0,4 à 0,6 équivalent de TfOH ¹¹⁴ dans le chloroforme à 0°C (Equation 31) ou de 0,2 équivalent de TfOH ¹¹³ dans le toluène à 100°C .



Equation 31

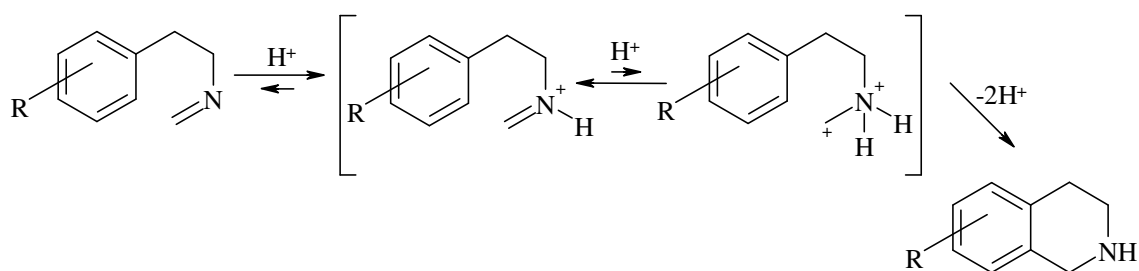
Les réactions de Friedel-Crafts sont très utilisées en synthèse organique pour la formation de liaisons C-C et en particulier pour la préparation de cétones aromatiques. Ainsi, l'acide triflique en excès (5 équivalents) a été utilisé en tant que "superélectrophile" pour activer le benzoate de méthyle et former une entité très réactive (de type acylium), capable de réagir

avec des composés aromatiques pour conduire à des dérivés de la benzophénone avec des rendements compris entre 70 et 93% (Equation 32).¹¹⁵



Equation 32

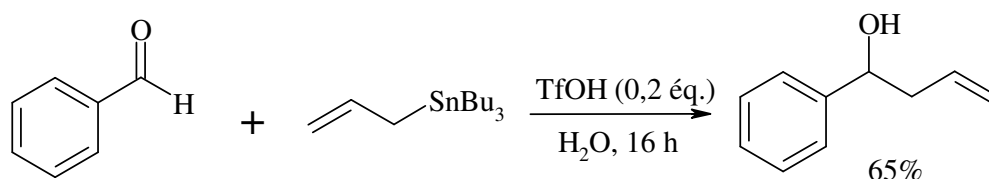
L'acide triflique intervient également dans des réactions de cyclisation de type Pictet-Spengler.¹¹⁶ Cette réaction concerne la cyclisation intramoléculaire acido-catalysée d'une imine dérivée de la 2-aryléthylamine pour conduire aux dérivés 1,2,3,4-tétrahydroisoquinolines.^{117,118} Cette réaction nécessite des composés aromatiques riches en électrons. Cependant des catalyseurs superacides tels que l'acide triflique permettent également de réaliser cette cyclisation à partir d'imines non-substitués sur le groupement aromatique ($\text{R} = \text{H}$). L'hypothèse de la formation d'une espèce intermédiaire dicationique a été appuyée par des résultats obtenus lors d'une étude théorique (Equation 33).¹¹⁶



Equation 33

La formation d'une espèce dicationique a également été proposée dans la réaction du benzène sur des amines oléfiniques en présence de TfOH. Dans cette réaction, les amines insaturées seraient doublement protonées pour générer un dication intermédiaire suffisamment réactif pour être attaqué par des arènes désactivés tels que l'*o*-dichlorobenzène.¹¹⁹

Le développement de nouveaux acides de Lewis ou de Brönsted, capables de catalyser des réactions de formation de liaison C-C dans l'eau peut présenter un intérêt considérable. Alors que certains acides de Lewis ne permettent pas de réaliser la réaction d'allylation par addition de l'allyle de tributylétain sur le benzaldéhyde dans l'eau, l'ajout de l'acide triflique conduit au produit issu de cette allylation avec un rendement de 65% (Equation 34).¹²⁰



Equation 34

III.2. Synthèse et réactivité des triflates métalliques comme catalyseurs en synthèse organique

III.2.1. Généralités

Les acides de Lewis sont utilisés en tant que catalyseurs de nombreuses réactions de synthèse organique. Leur utilisation et le nombre d'articles dans la littérature ont considérablement augmenté durant ces dernières années, comme le montre la figure 11.

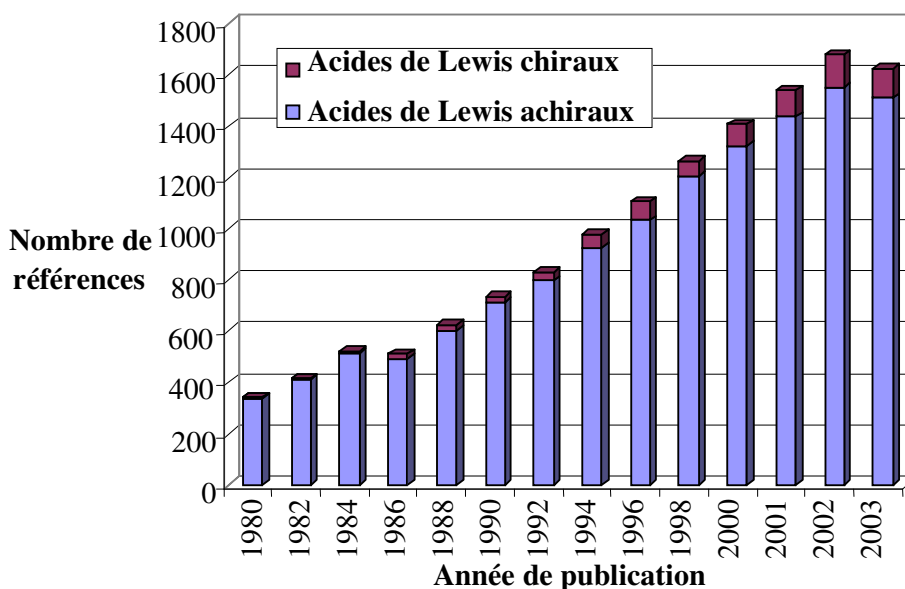


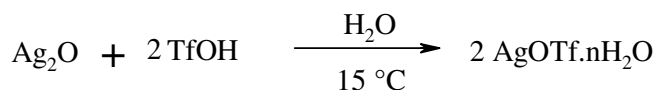
Figure 11 : Données obtenues selon le SciFinder Scholar 2004

(mots clés : Lewis acid and chiral Lewis acid)

Les acides de Lewis classiques sont le chlorure d'aluminium (AlCl_3), de titane (TiCl_4) et d'étain (SnCl_4) ou encore l'éthérate de trifluorure de bore ($\text{Et}_2\text{O}.\text{BF}_3$). Ils interviennent dans de nombreuses réactions (Diels-Alder, Friedel-Crafts...). Cependant, ils sont généralement utilisés en quantité stoechiométrique et tendent à être remplacés, quand cela est possible, par d'autres acides de Lewis, plus réactifs et plus sélectifs, et qui peuvent être employés en plus faible quantité grâce à leur caractère acide plus fort.

Ainsi, les triflates (trifluorométhanesulfonates) métalliques constituent des acides de Lewis dont la force est supérieure à celle des acides de Lewis plus classiques, ils peuvent être considérés comme des "superacides" de Lewis. En effet, le groupement CF_3SO_3^- est très électroattracteur et très peu nucléophile ce qui confère une acidité de Lewis accrue au cation métallique, qui peut être considéré comme "nu".

La préparation de ces sels métalliques est en général effectuée par réaction de l'acide triflique avec un dérivé métallique. Ces synthèses se différencient par la nature du dérivé métallique utilisé, qui se présente généralement sous la forme d'oxyde ou d'hydroxyde¹²¹⁻¹²⁹, de carbonate^{130,131} ou d'halogénure¹³²⁻¹³⁴ (Equation 35) et permettent l'obtention de triflates le plus souvent hydratés.



Equation 35

Une méthode de synthèse par voie électrochimique de préparation de triflates et de bis(triflimidures) métalliques a été récemment mise au point au laboratoire en collaboration avec la société Rhodia Organique.^{5,6} Cette méthode consiste à réduire l'acide triflique à la cathode et à oxyder directement le métal à l'anode. Il y a alors formation du sel anhydre en solution. Par la suite, nous utiliserons ce protocole expérimental pour la synthèse des divers sels métalliques employés, le principe de la réaction sera alors plus amplement détaillé (Chapitre B, page 53).

III.2.2. Réactivité des triflates métalliques

Il existe désormais un très grand nombre de réactions en synthèse organique catalysées par les triflates métalliques. Nous ne présenterons que quelques exemples récemment décrits concernant leur réactivité comme acides de Lewis puissants dans des réactions de formation de liaison C-C (Diels-Alder, Friedel-Crafts...) et qui permettent d'illustrer la diversité de l'utilisation des ces catalyseurs.^{3,4,135}

De façon similaire à la figure 11, la figure 12 représente le nombre de publications dans lesquelles divers triflates métalliques ont été utilisés en tant que catalyseurs ou réactifs au cours de ces dix dernières années. Cette figure permet de rendre compte de l'évolution considérable de l'utilisation de ces sels métalliques dans diverses réactions.

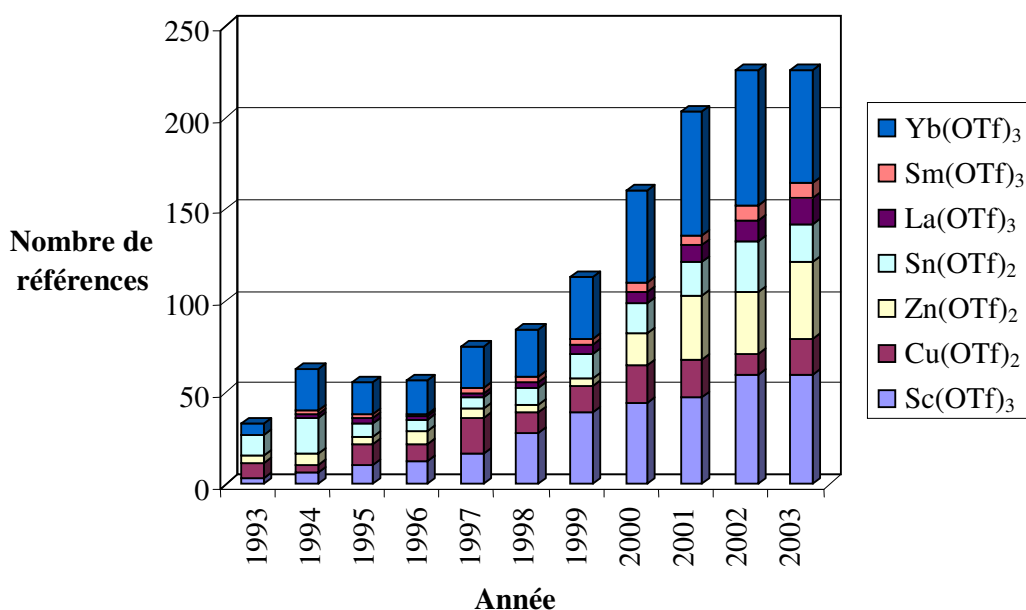
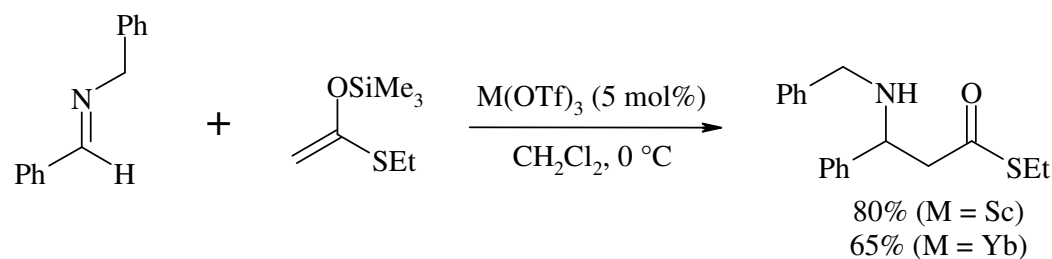


Figure 12 : Nombre de publications impliquant divers triflates métalliques en tant que catalyseurs ou réactifs. Source : SciFinder Scholar 2004

Parmi les divers triflates métalliques, ceux de scandium(III) et d'ytterbium(III) semblent être les plus utilisés. Par exemple, dans la catalyse d'une réaction de type Mannich, le triflate de scandium est plus efficace que celui d'ytterbium (Equation 36).¹³⁶

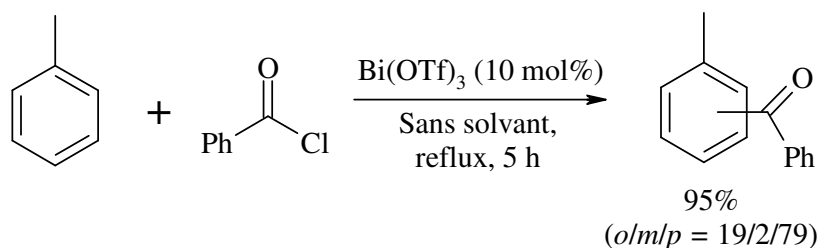
En 1993, Kobayashi fut le premier à utiliser le triflate de scandium ($\text{Sc}(\text{OTf})_3$) dans diverses réactions de synthèse organique.⁴



Equation 36

Alors que la plupart des acides de Lewis classiques réagissent immédiatement avec l'eau plutôt qu'avec le substrat organique, et qu'ils sont alors hydratés, désactivés ou hydrolysés, le triflate de scandium semble être stable dans l'eau tout en restant efficace comme acide de Lewis.⁴

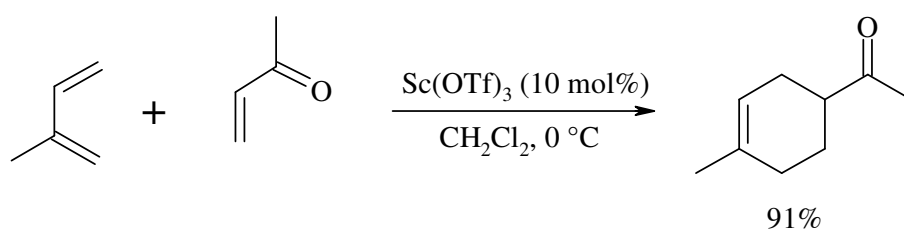
La réaction de Friedel-Crafts est bien connue par l'utilisation de divers acides de Lewis classiques, notamment le chlorure d'aluminium, en quantités stoechiométriques. Le remplacement de ces acides de Lewis par des catalyseurs plus efficaces comme certains triflates métalliques a permis de rendre des réactions catalytiques.^{135,137-145} Le triflate de bismuth est l'un des triflates qui a, par exemple, été employé comme catalyseur pour l'acylation de dérivés aromatiques monosubstitués par des chlorures d'acides (Equation 37).¹⁴⁶ Dans la réaction avec le chlorure de benzoyle, le produit *para* a été obtenu avec une bonne sélectivité.



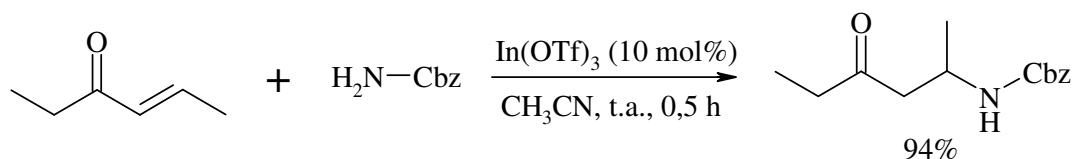
Equation 37

Parmi les diverses réactions de formation de liaison C-C, la réaction de Diels-Alder est l'une des méthodes les plus employées pour la synthèse de structures cycliques. Bien que l'ajout d'acides de Lewis classiques permette de réaliser cette réaction à température ambiante, elle est souvent accompagnée par la polymérisation des diènes et requiert des quantités importantes de catalyseurs.

De façon similaire à la réaction de Friedel-Crafts, les triflates métalliques ont été utilisés en faible quantité comme catalyseurs pour réaliser ces cycloadditions.¹⁴⁷⁻¹⁵⁶ Bien que le triflate de scandium ait clairement été le plus efficace dans de nombreux cas,^{157,158} les triflates de lanthanides ont également montré une bonne activité dans certaines réactions de cycloaddition.¹⁵⁹ Ainsi, la réaction entre la méthylvinylcétone et l'isoprène en présence de 10% molaire de $\text{Sc}(\text{OTf})_3$ conduit à l'adduit correspondant avec un rendement de 91% (Equation 38). Dans les mêmes conditions, en présence de $\text{Y}(\text{OTf})_3$ ou de $\text{Yb}(\text{OTf})_3$ (10 mol%), seulement des traces de l'adduit de la réaction de Diels-Alder ont été obtenues.¹⁵⁸

**Equation 38**

La réaction d'addition de Michaël et d'hétéro-Michaël est également l'une des stratégies importantes en synthèse organique, à la fois pour la formation de liaisons carbone-carbone et carbone-hétéroatome. Ainsi, les triflates métalliques ont été utilisés en tant que catalyseurs dans ces réactions d'addition-1,4, et notamment dans la réaction d'addition d'aza-Michaël.¹⁶⁰⁻¹⁶² Par exemple, le triflate d'indium s'est révélé être un excellent catalyseur pour cette réaction. En effet, l'adduit issu de la réaction du (*E*)-4-hexène-3-one et d'une amine protégée a été obtenu avec 94% de rendement après 0,5 h de réaction en présence de 10% molaire de $\text{In}(\text{OTf})_3$ (Equation 39).¹⁶³

**Equation 39**

Ce résumé concernant la réactivité de l'acide triflique et des triflates métalliques laisse entrevoir l'essor de l'utilisation de ces acides dans diverses réactions de synthèse organique depuis ces dix dernières années. Cependant, aucune réaction n'a été décrite impliquant ces acides en tant que catalyseurs dans des cycloisomérisations d'alcools et d'acides insaturés. De par leur forte acidité, les triflates métalliques pourrait permettre de réaliser cette cyclisation en milieu non protique, à partir d'alcools et d'acides non-activés possédant des fonctions sensibles en milieu protique. De plus, leur utilisation en présence de ligands chiraux pourrait être envisagée afin d'effectuer des réactions par catalyse asymétrique.

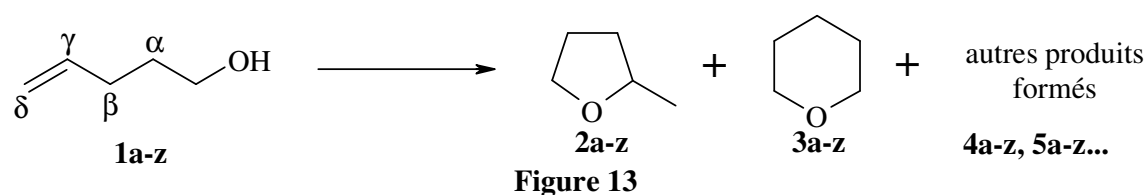
B. CYCLISATION D'ALCOOLS INSATURES : SYNTHÈSE D'ETHERS CYCLIQUES

Bien que la réaction de cyclisation d'alcools insaturés ait été décrite par l'utilisation d'acides protiques, tels que l'acide sulfurique ou phosphorique, jouant le rôle à la fois de réactif et de solvant,⁸¹⁻⁸⁴ il existe très peu d'exemples dans la littérature où ces acides aient été utilisés en quantité catalytique.^{19,164}

A notre connaissance, les acides de Lewis, et notamment les triflates métalliques, n'ont jamais été employés en tant que catalyseurs pour la cycloisomérisation d'alcools insaturés. En effet, un seul exemple a été décrit dans la littérature dans lequel les acides de Lewis classiques (AlCl_3 et SnCl_4) aient été utilisés en quantité stoechiométrique pour réaliser cette réaction.⁹⁵ Les acides de Lewis plus forts, comme par exemple les triflates métalliques, pourraient être efficaces pour cette réaction et utilisés en quantité catalytique.

Ainsi, l'objectif de mon travail a été l'étude de la cycloisomérisation d'alcools insaturés en présence de triflates métalliques. Nous avons tout d'abord mis au point les conditions réactionnelles de la cyclisation d'alcools insaturés catalysée par l'acide triflique, acide protique qui n'a jusqu'à présent jamais été utilisé en tant que catalyseur pour réaliser cette réaction. Nous avons ensuite examiné l'influence de divers triflates métalliques comme catalyseurs et enfin le processus de cycloisomérisation a été étendu à la cyclisation de nombreux substrats.

Dans ce chapitre, nous adopterons la numérotation suivante (Figure 13). Les divers alcools insaturés préparés et commerciaux diversement substitués seront numérotés de **1a** à **1z**. Les tétrahydrofuranes et tétrahydropyranes substitués issus de la cyclisation de ces alcools seront respectivement numérotés **2a-z** et **3a-z**, la lettre correspondant à l'alcool dont l'hétérocycle est issu. Les autres produits formés porteront les numéros **4a-z**, **5a-z**...



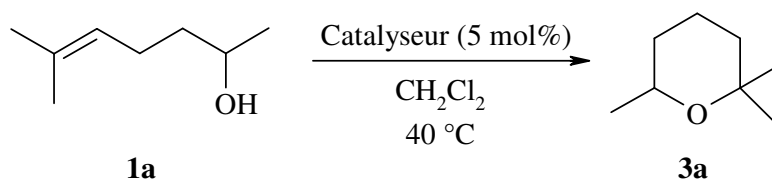
I. Cyclisation catalysée par l'acide triflique : étude des paramètres de la réaction

Afin de développer des réactions chimiques moins polluantes qui s'inscrivent dans le concept de chimie verte,¹⁶⁵ nous avons examiné, dans un premier temps, les possibilités de remplacement des acides classiques protiques utilisés en excès par de l'acide triflique en quantité catalytique. En effet, son acidité, supérieure à celle de l'acide sulfurique permet d'envisager son utilisation en très faible quantité dans des réactions de cyclisation d'alcools insaturés diversement substitués.

Pour réaliser cette étude, le 6-méthyl-5-heptèn-2-ol **1a** a été choisi comme substrat modèle afin de déterminer les conditions expérimentales optimales de cette réaction.

I.1. Influence de la nature de l'acide

Afin d'examiner l'importance de la nature de l'acide utilisé, la comparaison de l'acide triflique avec quelques acides protiques forts a été réalisée dans le dichlorométhane à reflux en utilisant 5% molaire de catalyseur (Equation 40).



Equation 40

Lorsque l'acide sulfurique ou trifluoroacétique, à 5% molaire, sont employés, aucune consommation de l'alcool de départ n'a été observée au bout de 1,5 h. De façon similaire, la formation du tétrahydropyrane **3a** s'est avérée très faible dans le cas de l'utilisation d'acide phosphorique et *p*-toluènesulfonique monohydrate après 1,5 h de réaction, la conversion étant de 2 et 6% respectivement (Figure 14).

Néanmoins, la cyclisation catalysée par 5% molaire d'acide triflique dans les mêmes conditions conduit à l'éther cyclique **3a** en 1,5 h avec une conversion de 100% et un rendement en produit isolé de 80%.

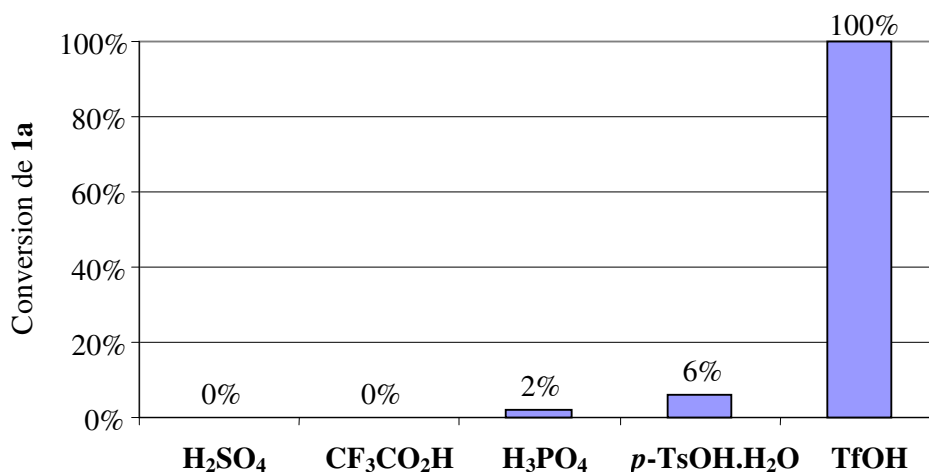


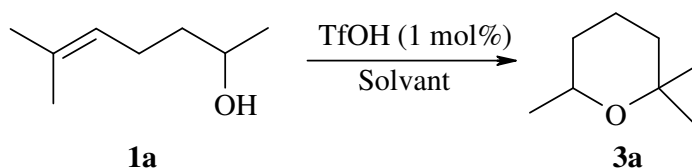
Figure 14 : Cyclisation du 6-méthyl-5-heptèn-2-ol **1a** catalysée par divers acides protiques (5 mol%) dans CH₂Cl₂ à 40°C après 1,5 h de réaction

La cyclisation de **1a** est régiospécifique, aucune trace de dérivé tétrahydrofuranique n'a été observée. En effet, nous pouvions considérer que le carbocation tertiaire formé serait le plus stable et conduirait à la formation du cycle à 6 chaînons uniquement.

Cette étude a permis de mettre en évidence la remarquable efficacité de l'acide triflique par rapport aux divers autres acides testés, ce qui confirme sa forte activité, intéressante dans le cadre du développement de réactions catalytiques.

I.2. Test de divers solvants et influence de la température

Afin d'optimiser les conditions de la réaction de cyclisation de **1a**, divers solvants ont été testés dans des réactions catalysée par 1% molaire d'acide triflique (Equation 41).



Equation 41

Dans cette étude, l'influence de la température est étroitement liée avec celle du solvant. A polarité comparable et à reflux, la réaction est 16 fois plus rapide dans le dichloroéthane que

dans le dichlorométhane. Cependant, la réaction la plus efficace est réalisée à reflux du nitrométhane. De part sa polarité et son point d'ébullition élevé, le nitrométhane semble être le solvant de choix pour réaliser la réaction de cyclisation catalysée par l'acide triflique de manière plus rapide et plus efficace (Tableau 1).

Tableau 1 : Cyclisation du 6-méthyl-5-heptèn-2-ol **1a** catalysée par TfOH (1 mol%) dans divers solvants

Solvant	Température (°C)	Temps (h)	Rendement CG en 3a
CH ₂ Cl ₂	40	24	100%
ClCH ₂ CH ₂ Cl	84	1,5	100%
CH ₃ NO ₂	101	0,25	100%
-	80	2	100%
Rendements isolés : 32-90%			

Par ailleurs, il est important de remarquer que la synthèse du tétrahydropyrane **3a** est également réalisable en présence de 1% molaire d'acide triflique sans solvant à 80 °C.

Dans cette partie, nous avons développé, pour la première fois, un système catalytique efficace et sélectif en présence d'acide triflique (1 à 5 mol%) pour la cyclisation d'alcools insaturés.

II. Cycloisomérisation catalysée par les triflates métalliques

Dans l'étude bibliographique réalisée dans la chapitre précédent, l'utilisation de triflates métalliques dans des réactions de cyclisation d'alcools insaturés n'a semble-t-elle jamais été décrite. De plus, les quelques réactions de cycloisomérisation étudiées en présence d'acides de Lewis ont été décrites par leur utilisation en quantité stoechiométrique.⁹⁵ Nous avons émis l'hypothèse que des acides de Lewis suffisamment forts pourraient permettre de réaliser cette réaction catalytiquement. Ainsi, nous avons choisi de tester les triflates métalliques comme catalyseurs pour la cycloisomérisation d'alcools insaturés.

La synthèse de divers triflates métalliques a tout d'abord été réalisée par voie électrochimique selon un procédé mis au point au laboratoire, en collaboration avec la société Rhodia Organique.^{5,6} Nous avons ensuite étudié l'influence de divers acides de Lewis en fonction du métal et du contre-ion. Enfin, divers solvants ont été testés afin de déterminer les conditions optimales de la réaction.

II.1. Synthèse des triflates métalliques par voie électrochimique

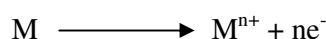
Cette méthode de synthèse a été mise au point au laboratoire par Mlle Isabelle Favier au cours de sa thèse de doctorat.¹⁶⁶ La préparation des triflates métalliques a été réalisée par voie électrochimique en milieu organique, non-aqueux, en partant directement du métal désiré et de l'acide triflique, selon le procédé à anode soluble.^{5,6}

Ce procédé consiste à réduire directement l'acide triflique à la cathode, et à oxyder directement le métal constituant l'anode (qui se présente sous la forme d'un barreau ou d'une plaque). Les réactions aux électrodes sont les suivantes :

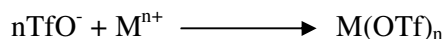
Réaction à la cathode : Réduction de l'acide triflique, accompagné d'un dégagement gazeux d'hydrogène



Réaction à la cathode : Oxydation du métal



En solution : Formation du sel



La réaction est réalisée dans une cellule d'électrolyse monocompartimentée préalablement purgée à l'azote et dans laquelle sont introduits l'acide triflique et le solvant polaire et aprotique (DMF, nitrométhane). Les électrolyses sont effectuées à une intensité constante sous atmosphère d'azote et à température ambiante sans électrolyte support. Une sortie de gaz, connectée à un bulleur permet d'évacuer l'hydrogène formé au cours de la réaction.

L'électrolyse est arrêtée après un temps théorique, qui est fonction de la quantité d'acide triflique à réduire, c'est-à-dire après 1 Faraday. En fin de réaction, le solvant est évaporé et le

brut réactionnel est lavé au dichlorométhane ou au nitrométhane, puis le sel obtenu est analysé.

Par cette méthode de synthèse directe et simple de mise en œuvre, une série de triflates métalliques anhydres a été préparée. Le tableau suivant montre les rendements obtenus pour certains triflates. Par la suite, ces sels seront testés en tant que catalyseurs de la réaction de cycloisomérisation d'alcools insaturés.

Tableau 2 : Préparation électrochimique de divers triflates métalliques

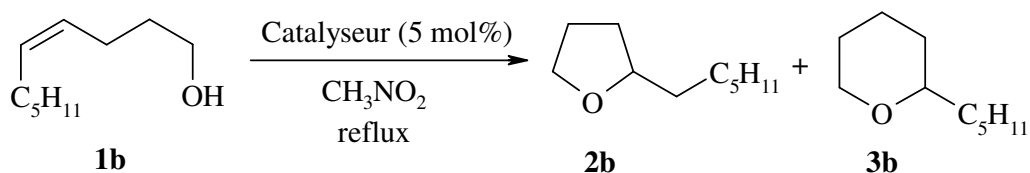
Métal (anode)	Solvant	Cathode	Rendement	M(OTf) _n obtenu ^a
Mg	DMF	Fibre de carbone	95%	Mg(OTf) ₂ .2.5 DMF
Sm	DMF	Fibre de carbone	91%	Sm(OTf) ₃ .5.8 DMF
Al	DMF	Fibre de carbone	82%	Al(OTf) ₃ .4 DMF
Al	CH ₃ NO ₂	Inox	99%	Al(OTf) ₃ .1.8 CH ₃ NO ₂
Zn	DMF	Fibre de carbone	97%	Zn(OTf) ₂ .6.3 DMF
Ni	DMF	Fibre de carbone	60%	Ni(OTf) ₂ .6.5 DMF
	CH ₃ NO ₂	Inox	64%	Ni(OTf) ₂ .0.2 CH ₃ NO ₂
Sn	CH ₃ NO ₂	Inox	76%	Sn(OTf) ₄ .1.4 CH ₃ NO ₂

^a Structures proposées selon l'analyse élémentaire et par R.M.N.

II.2. Tests de cycloisomérisation avec divers acides de Lewis

II.2.1. Influence de la nature du contre-ion

Le chlorure d'aluminium et d'étain sont des acides de Lewis efficaces dans diverses réactions de formation de liaisons C-C (Friedel-Crafts, Diels-Alder...).² Le (Z)-4-décénol **1b** a été choisi comme substrat-type afin d'évaluer l'importance de la nature du contre-ion de dérivés de l'aluminium comme catalyseurs. La réaction avec le substrat **1b** a été réalisée dans le nitrométhane à reflux (Equation 42).



Les résultats obtenus sont résumés dans la figure 15. Ainsi, la cyclisation de **1b** en présence d'isopropylate d'aluminium à 5% molaire ne donne aucun résultat après 24 h de réaction. En effet, le groupement isopropylate est un groupement donneur d'électrons, ce qui diminue l'acidité de Lewis de l'aluminium alors inefficace dans ce cas.

Les acides de Lewis classiques tels que le chlorure d'aluminium et d'étain ou le bromure d'aluminium ne sont pas assez puissants pour que la réaction soit efficace par leur utilisation dans des proportions de l'ordre du pourcentage molaire. Ainsi, après 1,5 h de réaction, la conversion de l'alcool insaturé **1b** atteint seulement 10% et 40% en présence de 5% molaire respectivement de chlorure et de bromure d'aluminium. Il faut noter qu'aucune évolution de la réaction n'a lieu par la suite.

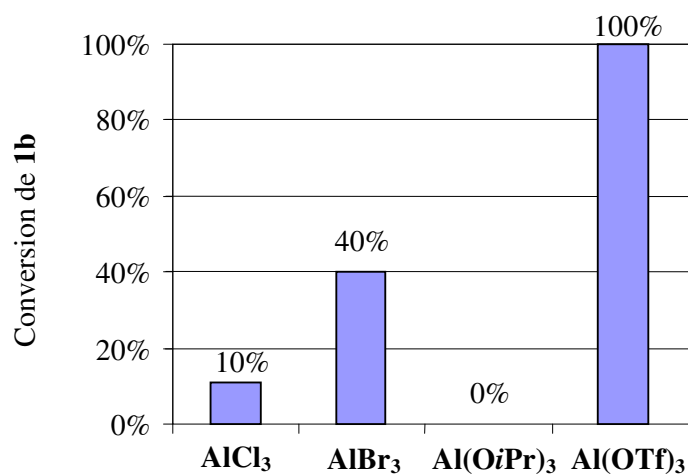
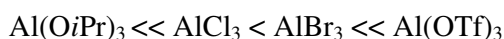


Figure 15 : Conversion de **1b** en fonction de la nature du contre-ion des acides de Lewis utilisés à 5 mol%, dans CH_3NO_2 à reflux après 1,5 h de réaction

Le triflate d'aluminium est un acide de Lewis plus fort que ceux précédemment cités. En effet, le groupement trifluorométhanesulfonate TfO^- est considérablement électroattracteur, le cation métallique du complexe peut alors être considéré comme "nu" et possède une acidité de

Lewis très forte.¹⁶⁷ Ainsi, la cyclisation du (Z)-4-décénol catalysée par 5% molaire de triflate d'aluminium est terminée après 1,5 h de réaction (100% de conversion de **1b**), et conduit aux éthers cycliques **2b** et **3b** quantitativement. De plus, la réaction est régiosélective en faveur du tétrahydrofurane **2b**, avec une proportion **2b/3b** de 93/7.

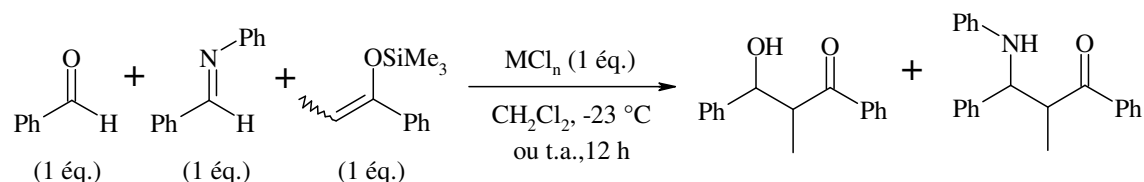
Ainsi, nous pouvons établir l'ordre de réactivité croissant suivant pour les divers complexes de l'aluminium vis-à-vis de la réaction de cyclisation du (Z)-4-décénol. Cet ordre dépend de la nature du contre-ion, du plus électrodonneur au plus électroattracteur :



La cyclisation d'alcools insaturés en présence d'une quantité catalytique d'acide de Lewis, et plus particulièrement d'un triflate métallique, n'avait jamais été décrite jusqu'à présent. Ainsi, les triflates métalliques, "superacides" de Lewis, permettent de réaliser cette réaction par leur utilisation en quantité catalytique.

II.2.2. Influence de la nature du métal

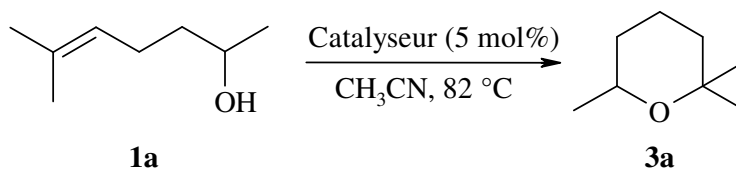
La classification de divers acides de Lewis chlorés en fonction de leur activité et de leur sélectivité a déjà été décrite par S. Kobayashi dans une réaction de compétition lors de l'addition d'un énolate silylé sur un aldéhyde et sur une aldimine (Equation 43).¹⁶⁸ Plus d'une quarantaine de chlorures métalliques ont été testés et classés en 3 groupes en fonction de leur activité : "actif" (rdt \geq 40%), "faible" (Rdt < 40%) ou "inactif" (Rdt \cong 0%). Dans ces 3 groupes, des sous-groupes ont ensuite été établis en fonction de leur sélectivité en faveur de l'aldéhyde ou de l'aldimine. Par exemple, les chlorures de bore, d'aluminium, de titane, de gallium ou d'étain sont "actifs" et conduisent sélectivement à l'adduit issu de l'aldéhyde. En revanche, les chlorures de scandium, de fer, d'indium ou de bismuth sont également considérés comme "actifs" mais conduisent sélectivement à l'adduit de l'aldimine. Les chlorures de cobalt, cuivre et ytterbium possèdent une activité faible et conduisent sélectivement à l'adduit issu de l'aldimine. Quant aux chlorures de vanadium, chrome, manganèse, nickel ou rhodium, ils sont considérés comme "inactifs" pour cette réaction.



Equation 43

Par ailleurs, l'évaluation de la force de l'acidité de Lewis de quelques triflates métalliques de terres rares (III) a été récemment réalisée par mesure en spectrométrie de masse. La force de ces acides a été mesurée par l'intensité des pics des ions formés à partir d'ions précurseurs des triflates coordonnés à de l'hexaméthylphosphoramide (HMPA).¹⁶⁹ Cette analyse a permis de montrer la forte acidité de Lewis des complexes du scandium (III) et de l'ytterbium (III). Par ailleurs, cette analyse a également montré que l'acidité de Lewis de Yb^{3+} était supérieure à celle de Lu^{3+} bien que le rayon de Yb^{3+} soit plus grand que celui de Lu^{3+} .

Nous avons également voulu examiner l'influence de la nature du métal en comparant l'activité catalytique de divers triflates métalliques dans la réaction de cyclisation du 6-méthyl-5-heptèn-2-ol **1a** réalisée dans l'acétonitrile à reflux (Equation 44).



Equation 44

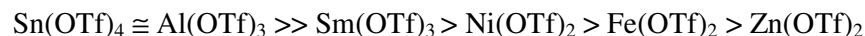
Comme nous pouvons le constater dans le tableau 3, les triflates d'aluminium et d'étain sont les plus efficaces pour réaliser cette cyclisation avec des temps de réaction assez courts, 30 min et 1 h, respectivement pour Al(OTf)_3 et Sn(OTf)_4 .

Tableau 3 : Activité de divers triflates métalliques pour la cyclisation de l'alcool insaturé **1a**

Catalyseur (5 mol%)	Temps (h)	Conversion	Rendement CG en 3a
Al(OTf)₃	1	100 %	100 %^{a)}
Ni(OTf) ₂	4	10%	10%
Zn(OTf) ₂	5	0%	0%
Sm(OTf) ₃	2	9%	9%
Sn(OTf)₄	0,5	100 %	100 %^{b)}
Fe(OTf) ₂	6	5%	5%

Rendements isolés : a) 62% et b) 68%.

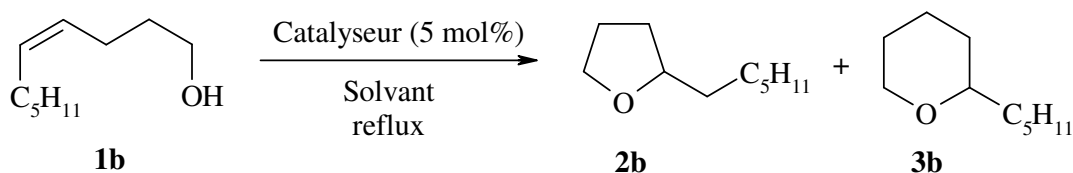
Cette étude nous a permis d'évaluer la force relative de divers triflates métalliques pour la réaction de cyclisation d'alcools insaturés :



Nous remarquons ainsi que les triflates métalliques testés ne sont pas tous efficaces pour la cyclisation d'alcools insaturés. Seulement le triflate d'étain et d'aluminium sont actifs dans les conditions étudiées. Par conséquent, ces deux triflates métalliques seront utilisés comme catalyseur par la suite.

II.2.3. Influence de la température et du solvant

Afin de définir un système catalytique efficace pour la cyclisation d'alcools insaturés catalysée par les triflates métalliques, nous avons examiné l'influence de divers solvants tels que l'acétonitrile, le dichloroéthane ou le nitrométhane. Le (Z)-4-décénol **1b** a été choisi comme substrat modèle pour cette étude car il possède une double liaison disubstituée, qui devrait être plus difficile à cycliser que celle de **1a** trisubstituée (Equation 45). Les triflates d'aluminium et d'étain étant les plus actifs pour réaliser cette réaction de cyclisation, nous utiliserons ces deux catalyseurs afin d'évaluer l'influence du solvant utilisé.



Les tests de cyclisation réalisés dans l'acétonitrile à reflux se sont avérés peu efficaces avec le substrat **1b**. Ceci est sans doute dû à l'effet coordinant de l'acétonitrile sur le cation métallique diminuant l'acidité de Lewis des triflates métalliques (Tableau 4). Le dichloroéthane, solvant non coordinant, devrait alors permettre une meilleure catalyse. Cependant, les résultats obtenus montrent, qu'à température presque identique, la cyclisation dans le dichloroéthane semble également peu efficace. En effet, le dichloroéthane est un solvant peu polaire ($\mu = 1,75$ D), le problème de solubilité des sels métalliques peut alors se poser.

Enfin, le nitrométhane, solvant polaire ($\mu = 3,46$ D) et peu coordinant avec une température d'ébullition plus élevée (101 °C), semble être le solvant de choix, comme dans le cas des cyclisations catalysées par l'acide triflique. Par exemple, les tétrahydrofurane et tétrahydropyrane substitués **2b** et **3b** sont obtenus quantitativement dans le nitrométhane à reflux après 1,5 h de réaction en présence de 5% molaire d' $\text{Al}(\text{OTf})_3$, la régiosélectivité étant en faveur de la formation du cycle à 5 chaînons **2b**.

Tableau 4 : Tests de cyclisation du (Z)-4-décénol **1b** dans divers solvants

Solvant, Température (°C)	Catalyseur (5 mol%)	Temps (h)	Conversion	Rdt CG/Conv. (Rdt isolés/Conv.)	Ratio 2b : 3b
CH_3CN dist. 82	$\text{Sn}(\text{OTf})_4$	22	10%	100%	100 : -
CH_3CN 82	$\text{Al}(\text{OTf})_3$	48	0%	-	-
$(\text{CH}_2)_2\text{Cl}_2$ 84	$\text{Sn}(\text{OTf})_4$	25	23%	91% (96%)	100 : -
	$\text{Al}(\text{OTf})_3$	8,5	7%	100%	100 : -
CH_3NO_2 dist. 101	$\text{Sn}(\text{OTf})_4$	1,5	73%	100% (60%)	92 : 8
	$\text{Al}(\text{OTf})_3$	1,5	100%	100% (98%)	93 : 7

Nous avons pu définir un système catalytique efficace pour la cyclisation d'alcools insaturés non-activés tels que **1b**. Ce système, qui va par la suite être étendu à divers substrats, consiste en l'utilisation de l'acide triflique, du triflate d'étain ou d'aluminium dans une proportion de 5% molaire dans le nitrométhane à reflux. Cependant, cette cyclisation est également efficace dans le dichlorométhane à reflux pour des alcools ayant une double liaison trisubstituée tels que **1a**.

III. Extension de la réaction à la cyclisation de divers alcools oléfiniques

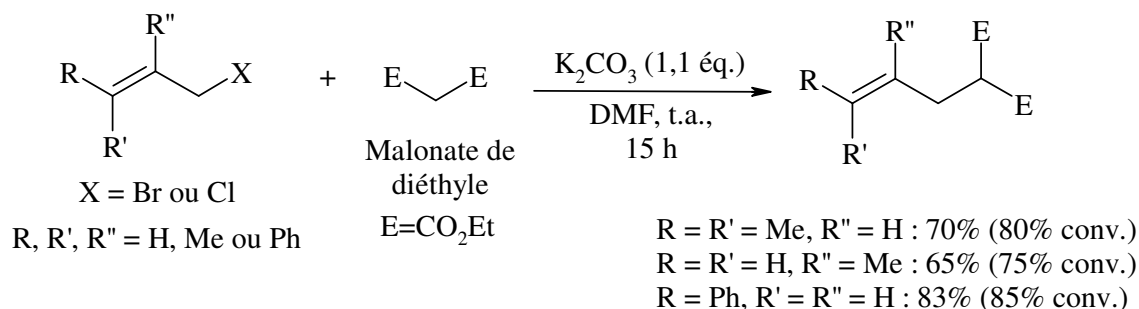
III.1. Influence de la substitution de la double liaison

Dans cette partie, nous avons choisi d'examiner la régiosélectivité de la cycloisomérisation catalysée par l'acide triflique et le triflate d'étain ou d'aluminium de divers alcools γ,δ -insaturés diversement substitués au niveau de la double liaison.

III.1.1. Préparation d'alcools γ,δ -oléfiniques diversement substitués

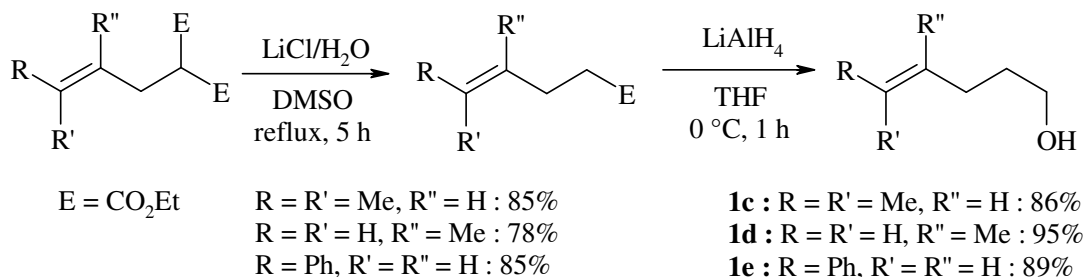
La préparation de plusieurs alcools oléfiniques comportant une double liaison mono-, di- ou trisubstituée dans une position permettant la cyclisation intramoléculaire a été effectuée en trois étapes avec des rendements en produits isolés de 65 à 83%.

La première étape consiste en une réaction de substitution nucléophile du malonate de diéthyle sur un halogénure d'allyle substitué en présence de K_2CO_3 dans le DMF à température ambiante (Equation 46).



Equation 46

La conversion de cette réaction n'est pas totale, cependant, dans l'étape suivante, le malonate de diéthyle résiduel est transformé en acétate d'éthyle facile à éliminer. En effet, la seconde étape consiste en la décarboxylation du diester obtenu. Cette réaction est réalisée en présence de LiCl et d'eau dans le DMSO à reflux.^{170,171} Enfin, la réduction des esters précédemment synthétisés par LiAlH₄ dans le THF conduit aux alcools insaturés désirés avec de bons rendements en produits isolés, de 86-95% (Equation 47).



Equation 47

En revanche, le (*E*)-4-hexénol (**1f**) et le 4-penténol (**1g**) que nous allons utiliser par la suite sont des alcools commercialement disponibles.

III.1.2. Cyclisations catalysées par l'acide triflique et les triflates métalliques

Afin d'étudier la régiosélectivité de la réaction, la cyclisation d'alcools comportant une double liaison disubstituée en position γ ou δ a tout d'abord été effectuée, tant par une catalyse par le TfOH que par celle des triflates d'aluminium(III) ou d'étain(IV).

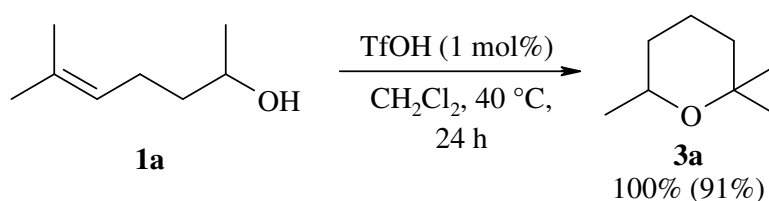
Ainsi, la cyclisation des alcools **1a** (Equation 48) et **1c** (Equation 49) a conduit à la formation d'un produit unique issu de l'attaque du groupement hydroxyle sur le carbone le plus substitué suivant ainsi la règle de Markownikoff. Dans ces cas, les réactions ont été régiospécifiques en faveur du cycle tétrahydropyranique, l'éther cyclique à 5 chaînons n'ayant pas été formé.

Cette régiosélectivité a déjà été observée dans le cadre de la cyclisation d'alcools insaturés en milieu protique, et également en présence de 40% molaire d'acide triflique pour la cyclisation d'un sulfonamide insaturé comportant un groupement hydroxyle.¹¹⁴ Dans ce cas, un mélange

de pyrrolidine et de tétrahydropyrane substitués, en proportion 1:1, issu de l'attaque de l'azote ou de l'oxygène sur le carbone le plus substitué a été obtenu avec un rendement de 89%.

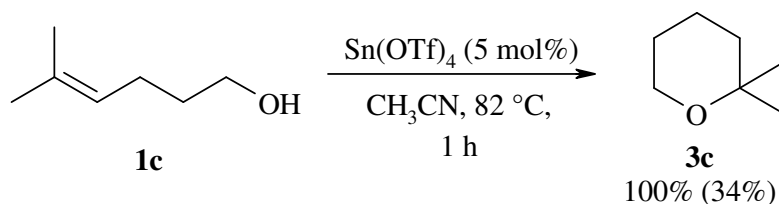
Il est intéressant de constater que, dans notre cas, la cyclisation de **1a** peut être réalisée avec seulement 1% molaire d'acide triflique dans le dichlorométhane à reflux permettant ainsi l'obtention de **3a** avec un rendement en produit isolé de 91% (Equation 48).

Dans les équations suivantes, nous indiquerons les rendements obtenus en CG (chromatographie en phase gazeuse) par rapport à la conversion du substrat de départ et entre parenthèses les rendements en produits isolés. Les produits ont généralement été isolés après évaporation du solvant et purifiés, si nécessaire, par colonne de chromatographie sur gel de silice ou par distillation. Dans le cas de certains produits volatiles, les rendements en produits isolés sont faibles du à leur évaporation lors de leur purification.



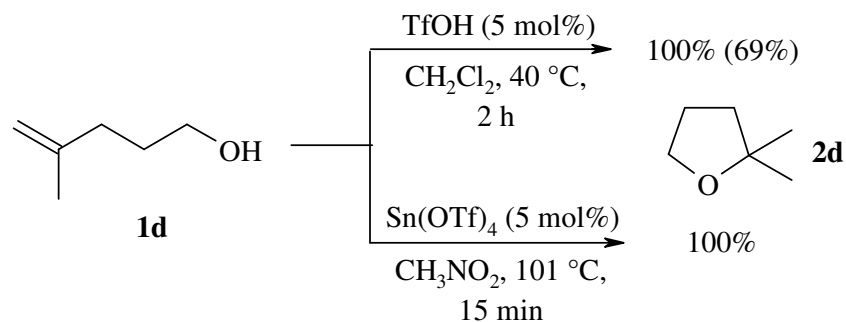
Equation 48

La cyclisation du composé **1c** conduit à l'éther cyclique à 6 chaînons **3c** comme dans le cas de l'alcool **1a** (Equation 49). Cependant, nous pouvons constater que, dans ce cas, le rendement en produit isolé est plus faible que pour **3a**. Ceci est du à la volatilité du produit **3b** qui est entraîné à la vapeur lors de l'évaporation de l'acétonitrile, plus difficile à éliminer que le dichlorométhane. Il est toutefois à noter que le rendement CG de **3c** est quantitatif.



Equation 49

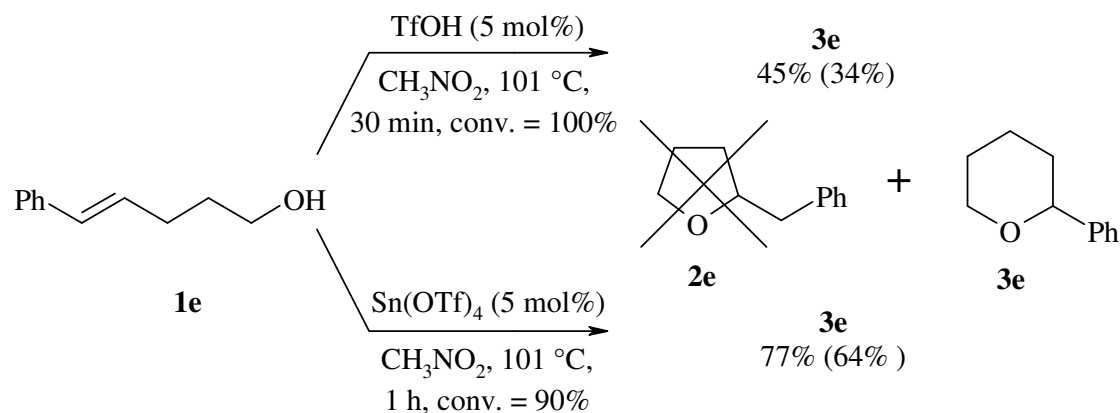
De façon similaire, la cyclisation de l'alcool insaturé **1d** est régiospécifique et conduit au 2,2-diméthyltétrahydrofurane **2d** de manière quantitative en présence de TfOH ou de Sn(OTf)₄ à 5% molaire (Equation 50). En effet, dans ce cas, le carbocation le plus stable se forme en position γ, conduisant de façon exclusive au cycle tétrahydrofuranique **2d**.



Equation 50

Par la suite, nous avons étudié la cyclisation d'un alcool γ,δ-oléfinique monosubstitué en position δ, le (*E*)-5-phényl-4-penténol **1e**. De part sa substitution, ce composé devrait conduire à un mélange d'éthers cycliques tétrahydrofuranique **2e** et tétrahydropyranique **3e** (Equation 51). Cependant, la formation d'un composé unique a été observée.

Le signal du CH₂ en α du groupement phényle du composé **2e** devrait se situer entre 2,0 et 3,0 ppm en R.M.N. du ¹H ainsi que vers 40,0 ppm en R.M.N. du ¹³C. Cependant aucun signal n'est observé dans cette zone. Par ailleurs, le signal correspondant au proton en α de l'oxygène et du groupement phényle du composé **3e** serait plutôt attendu entre 4,5 et 5,0 ppm, hors le signal le plus haut dans cette zone est à 4,3 ppm. Par ailleurs, l'analyse du composé par chromatographie en phase gazeuse couplée à la spectrométrie de masse (CG/SM) nous permet d'affirmer qu'il s'agit bien du composé **3e**, puisque le pic de base (100%) du spectre de masse représente le fragment [PhCHO⁺].

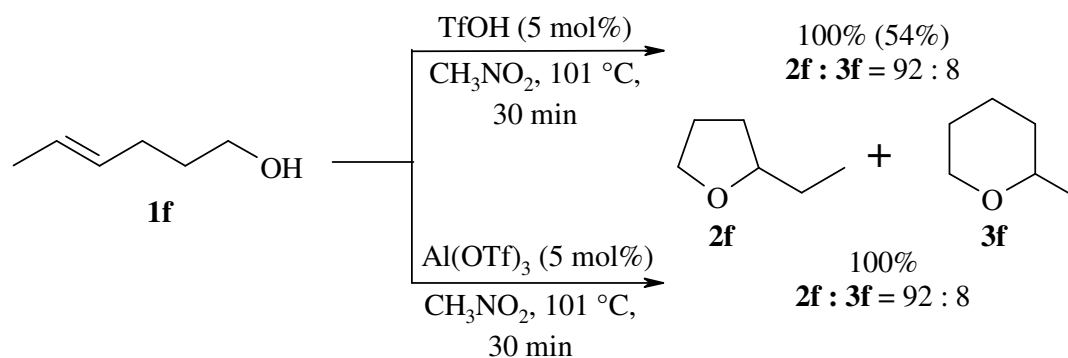


Equation 51

La formation du composé **3e** est favorisée par la stabilisation du carbocation formé en α du groupement phényle.

Par ailleurs, la cyclisation de cet alcool conduit à une certaine proportion de polymères ce qui est due à la présence de la fonction styrénique et qui diminue considérablement le rendement en produit isolé de **3e**, en particulier en milieu protique.

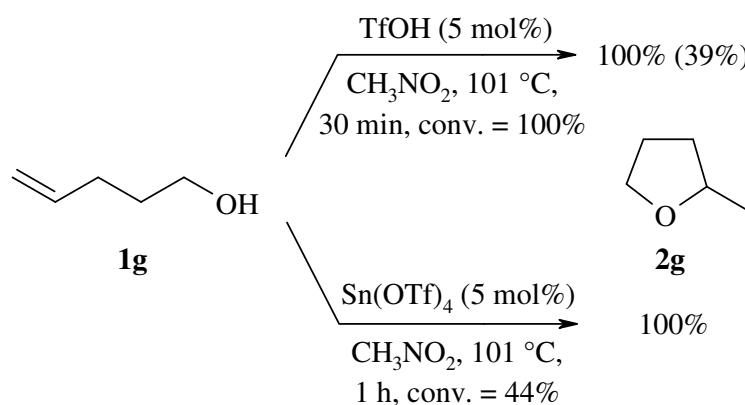
Par contre, la cyclisation du (*E*)-4-hexénol **1f** conduit à un mélange de 2-éthyltétrahydrofurane **2f** et de 2-méthyltétrahydropyrane **3f** (Equation 52). La réaction est alors fortement régiosélective en faveur de **2f**, avec une sélectivité **2f/3f** de 92/8. Cette sélectivité est identique à celle observée précédemment pour la cyclisation du (*Z*)-4-décénol **1b** qui conduisait à un mélange de dérivés tétrahydrofuranique **2b** et tétrahydropyrannique **3b** avec une sélectivité de 92% en faveur du cycle à 5 chaînons **2b**.



Equation 52

Enfin, nous avons voulu examiner l'efficacité de notre système catalytique dans la réaction de cyclisation d'alcools possédant une oléfine terminale non-activée, comme par exemple le 4-penténol **1g** (Equation 53). En effet, il existe très peu d'exemples décrits dans la littérature qui permettent ce type de cyclisation sur une double liaison terminale par catalyse acide.¹⁹

Ainsi, le 2-méthyltetrahydrofurane **2g** est obtenu par cyclisation catalytique de l'alcool **1g** en présence de 5% molaire de TfOH ou de Sn(OTf)₄ dans le nitrométhane à reflux. En effet, dans ce cas, le carbocation secondaire en position γ est plus stable que le primaire en position δ. Il se forme alors préférentiellement l'éther cyclique à 5 chaînons issu de l'attaque du groupement hydroxyle sur le carbocation le plus stable. Les triflates métalliques étant moins actifs que l'acide triflique, la conversion de **1g** en présence de Sn(OTf)₄ à 5% molaire est de 44% alors qu'elle est de 100% dans le cas où l'acide triflique (5 mol%) est utilisé.



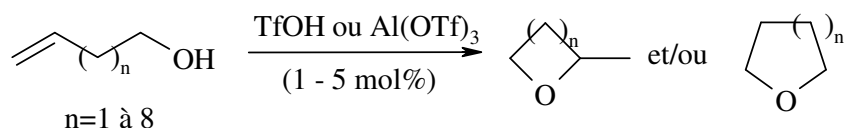
Equation 53

Dans ce paragraphe, nous avons examiné la régiosélectivité de la cyclisation d'alcools insaturés diversement substitués catalysée par l'acide triflique et les triflates métalliques. Cette réaction suit les règles de Markownikoff, à savoir que la cyclisation a lieu sur le carbone le plus substitué.

III.2. Influence de la longueur de la chaîne de l'alcool insaturé

Dans la partie précédente, la cyclisation de divers alcools γ,δ-oléfiniques en présence de triflate d'aluminium ou d'étain et d'acide triflique a été étudiée permettant l'obtention d'hétérocycles à 5 et/ou à 6 chaînons. Nous allons désormais examiner la possibilité de former des éthers cycliques de diverses tailles, allant de 4 à 12 chaînons (Equation 54).

La réactivité du triflate d'aluminium et d'étain étant similaire, nous utiliserons par la suite le triflate d'aluminium que nous avons synthétisé en plus grande quantité.

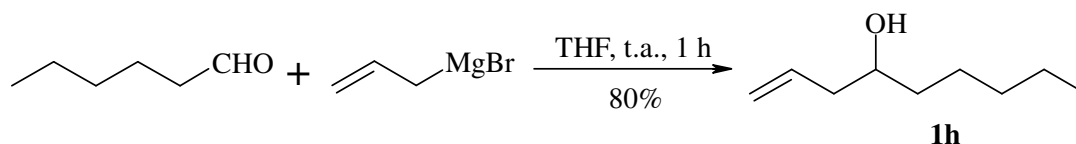


Equation 54

➤ *Tests de formation de dérivés d'oxétanes :*

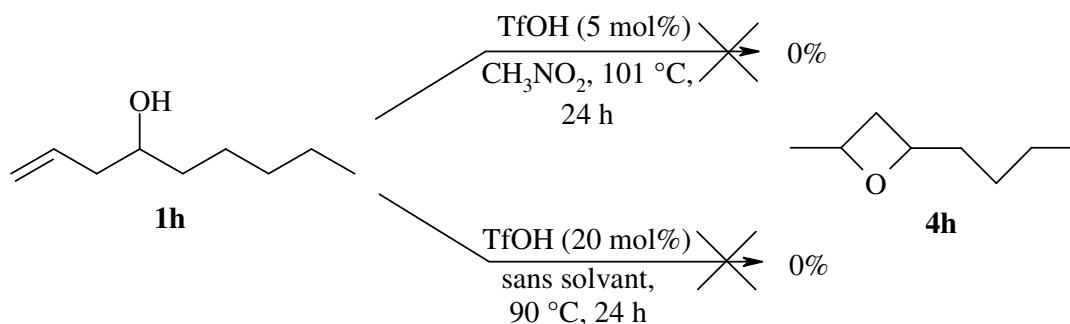
La synthèse d'oxétanes est décrite par cyclisation électrophile des alcools β,γ -insaturés correspondants en présence de dérivés iodés, bromés, de triflate de phénylsélénium ou de mercure.¹⁷² Cependant, cette réaction n'est pas décrite, à notre connaissance, en milieu acide. Ainsi, nous avons examiné cette cyclisation à partir d'alcools β,γ -oléfiniques en utilisant tout d'abord l'acide triflique à 5% molaire.

Afin que l'oxétane formé ne soit pas trop volatile et puisse être isolé plus facilement, nous avons préparé comme alcool insaturé le 1-décène-4-ol **1h**, par réaction de Grignard du bromure d'allylmagnésium sur l'hexanal dans le THF (Equation 55).



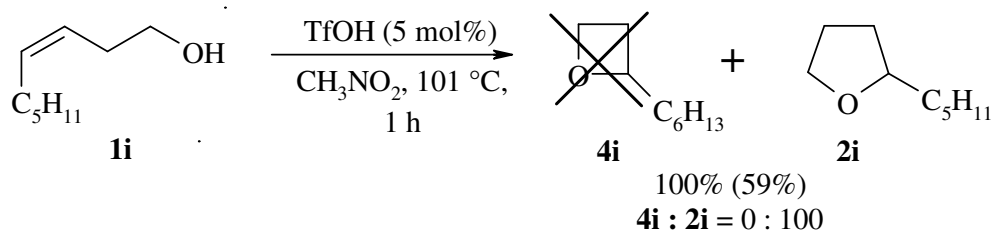
Equation 55

L'alcool **1h** a été soumis aux conditions de cyclisation décrites dans la première partie, afin d'obtenir l'oxétane substitué correspondant **4h**. Cependant, la conversion de l'alcool **1h** s'est avérée nulle en présence de TfOH à 5% molaire dans le nitrométhane à reflux (Equation 56). Par cette méthode, ni l'oxétane attendu **4h** ni le 2-pentyltétrahydrofurane qui aurait pu se former n'ont été observés ; l'alcool **1h** est retrouvé intact en fin de réaction. Par ailleurs, la cyclisation de **1h** en présence de 20% molaire de TfOH sans solvant à 90 °C conduit à un mélange de polymères.



Equation 56

N'ayant obtenu aucun résultat avec l'alcool **1h**, nous avons essayé par la suite de cycliser dans les mêmes conditions un alcool β,γ -oléfinique possédant une double liaison disubstituée. Pour cela, le (Z)-3-nonèn-1-ol **1i** a été choisi afin d'obtenir soit l'oxétane **4i** soit le 2-n-pentyltétrahydrofurane **2i** (Equation 57). La cyclisation de **1i** a été régiospécifique en faveur de l'hétérocycle tétrahydrofuranique **2i** et n'a pas permis l'obtention de l'oxétane **4i**.



Equation 57

En effet, dans ces diverses réactions de cyclisation, les cycles à 4 chaînons, moins favorables, n'ont pas été obtenus. Ceci est en accord avec les données de la littérature¹⁷³ concernant la cyclisation des ω -bromocarboxylates de diverses longueurs de chaîne. Comme nous pouvons le constater dans la figure 16, la formation du cycle à 5 chaînons est nettement plus favorable que celle du cycle à 4.

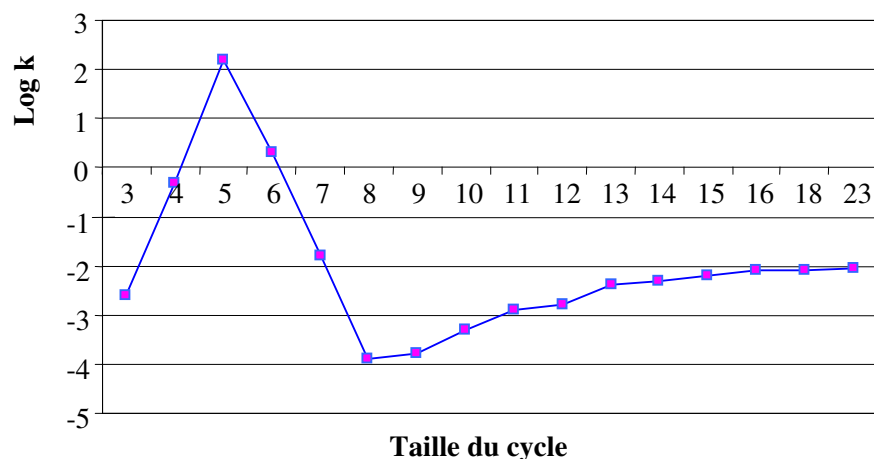


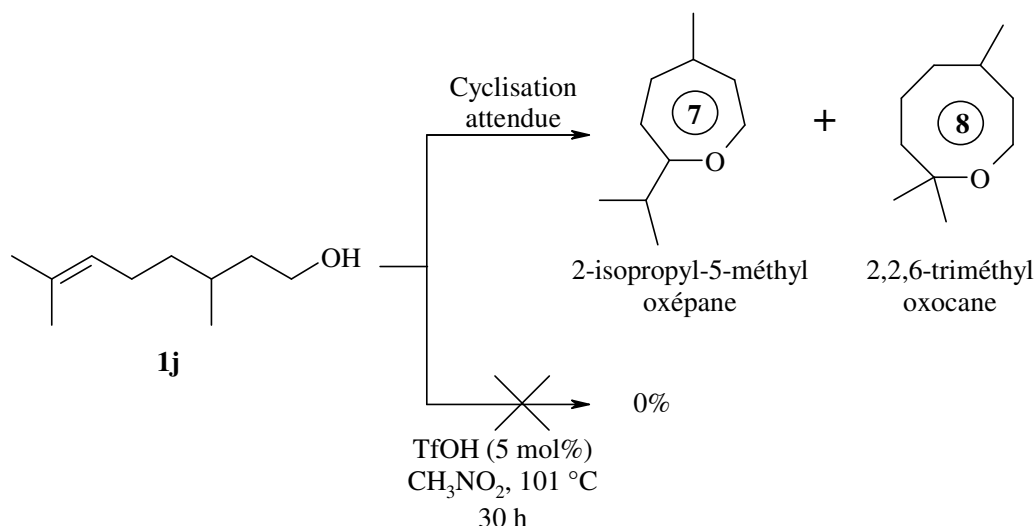
Figure 16 : Effets cinétiques de cyclisation de ω -bromocarboxylates de taille croissante pour la formation de lactones

➤ *Synthèse de tétrahydrofuranes et tétrahdropyranes substitués :*

Comme nous pouvons le constater sur la figure 16, la cinétique de cyclisation la plus favorable est celle de formation des cycles à 5 et 6 chaînons. Nous avons développé dans la partie précédente (III.1.) l'étude de l'influence de la substitution de la double liaison. La cyclisation de divers alcools γ,δ -oléfiniques a conduit à la synthèse de plusieurs tétrahydrofuranes et de tétrahdropyranes diversement substitués.

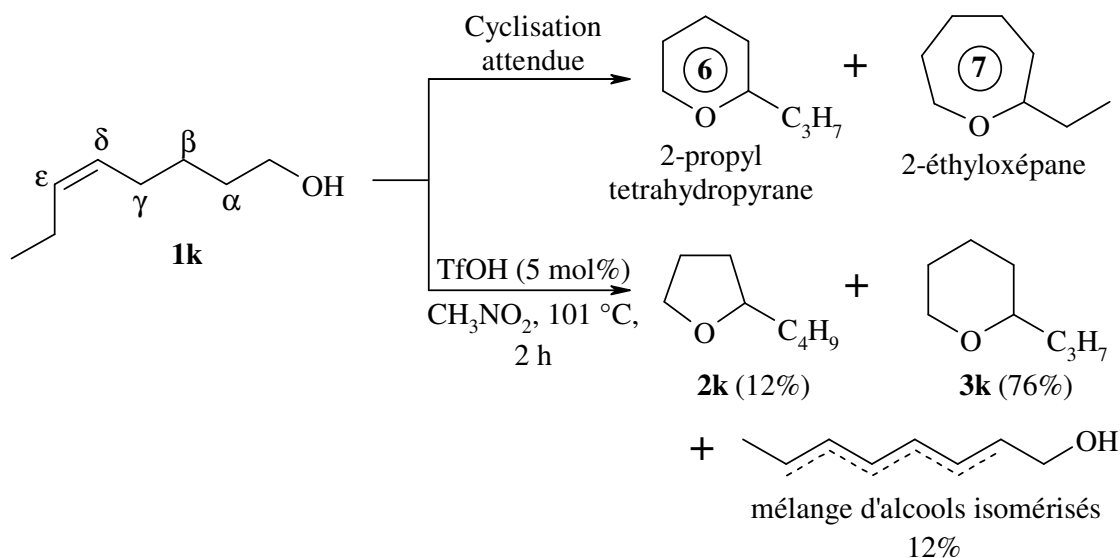
➤ *Tests de formation d'oxépanes et d'oxocanes substitués :*

Si la cyclisation du citronellol **1j** suit la règle de Markownikoff, l'oxocane correspondant devrait être obtenu, par attaque du groupement hydroxyle sur le carbone le plus substitué. Cependant, la cinétique de cyclisation pour l'obtention du cycle à 8 chaînons est très peu favorisée. Nous avons tout de même examiné la réaction de cyclisation du citronellol dans le nitrométhane à reflux en présence de TfOH à 5% molaire (Equation 58). Après 30 h de réaction, ni le cycle à 7 chaînons (oxépane) ni le cycle à 8 chaînons (oxocane) substitué n'a été observé, le citronellol étant récupéré en fin de réaction.



Equation 58

En cyclisant l'alcool δ,ϵ -oléfinique **1k**, nous attendions un mélange d'hétérocycles à 6 et à 7 chaînons. Cependant, dans ce cas, nous observons la formation du 2-butyltétrahydrofurane **2k** et du 2-propyltétrahydropyrane **3k** dans une proportion 12/76 (Equation 59). Pour expliquer ce résultat, nous devons envisager une isomérisation de la double liaison de la position δ,ϵ à γ,δ suivie de la cyclisation conduisant à la formation des cycles à 5 et à 6 chaînons, produits cinétiquement plus favorables. Un mélange d'alcools isomérisés (12%) est également retrouvé en fin de réaction.



Equation 59

En comparant les résultats des cyclisations de **1j** et de **1k**, nous pouvons constater que, dans le cas du citronellol **1j**, l'isomérisation de la double liaison n'a pas lieu. En effet, le carbocation tertiaire formé par protonation de la double liaison trisubstituée de **1i** est plus stable que les carbocations secondaires issus de **1k** ou formés par isomérisation de celui-ci. Dans le cas du composé **1k**, les carbocations formés sont tous secondaires, ainsi c'est la cinétique de la réaction qui oriente la formation des produits.

➤ *Tests de préparation d'éthers macrocycliques :*

Par la suite, nous avons examiné la possibilité de former des éthers macrocycliques à partir d'alcools ω -oléfiniques tels que le 9-décénol (**1l**) et le 10-undécénol (**1m**) (Equation 60). La synthèse de tels macrocycles présente un intérêt dans le cadre de la préparation de muscs macrocycliques. En effet, les muscs macrocycliques représentent une famille de composés très utilisés en parfumerie pour leur forte odeur musquée (Figure 17).^{174,175}

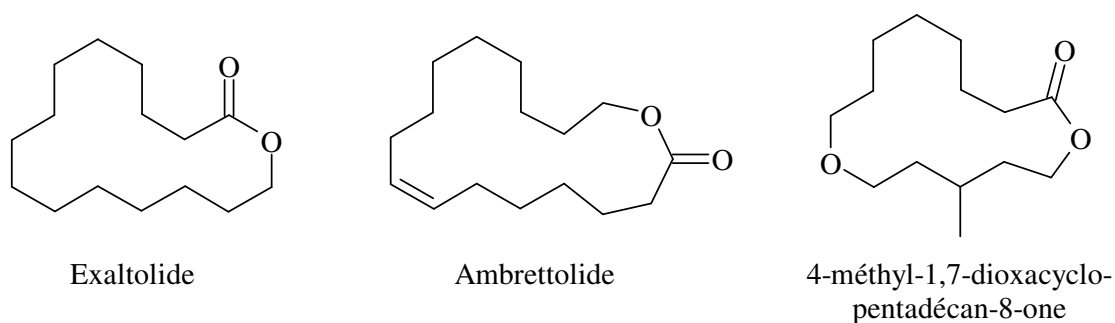
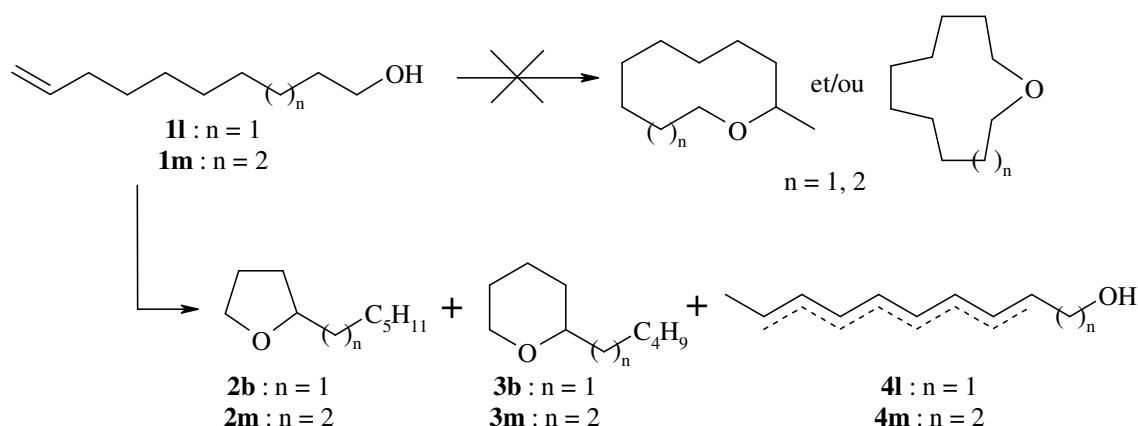


Figure 17 : Exemples de muscs macrocycliques à forte odeur musquée

En effet, les fonctions éthers sont intéressantes en chimie des parfums puisqu'elles présentent une forte stabilité, une certaine volatilité et qu'elles sont difficilement oxydables. Ainsi, ces molécules peuvent être utilisées dans des compositions odorantes, de produits ménagers par exemple, sans pour autant être dégradées en milieu oxydant en gardant leurs éventuelles propriétés olfactives intéressantes.



Equation 60

La cyclisation du 9-décénol **1l** permet l'obtention de 2-hexyltetrahydrofurane **2b** et de 2-pentyltetrahydropyran **3b**, comme dans les cas du (Z)-4-décénol **2b**, ainsi qu'un mélange d'alcools **4l** issus de la réaction d'isomérisation dans des proportions qui dépendent des conditions réactionnelles (Voir tableau 5). De la même manière, la synthèse du 2-heptyltetrahydrofurane **2m** et du 2-hexyltetrahydropyran **3m** est réalisée à partir du 10-undécénol **1m**. De façon similaire à la cyclisation du (Z)-5-octénol **1k**, l'isomérisation de la double liaison a également lieu le long de la chaîne aliphatique de **1l** et **1m** pour conduire aux éthers cycliques correspondants à 5 et à 6 chaînons. Dans les deux cas, les éthers macrocycliques attendus n'ont pas été obtenus.

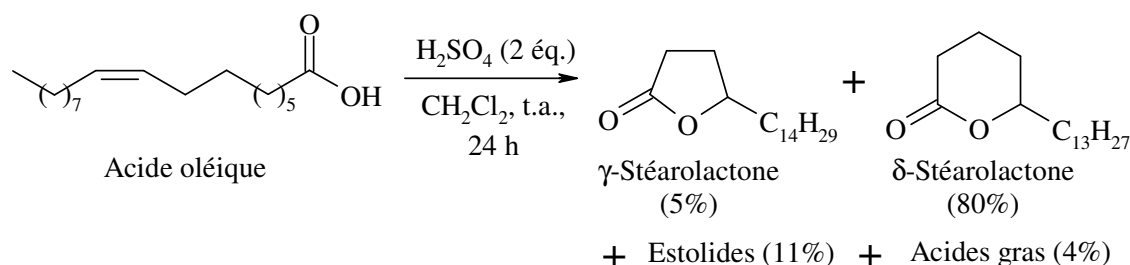
Ainsi, la cyclisation des alcools **1l** et **1m** effectuée dans le nitrométhane à reflux en présence de TfOH ou d' $\text{Al}(\text{OTf})_3$ à 5% molaire permet l'obtention d'un mélange d'alcools insaturés isomérisés (~50%) ainsi que des cycles à 5 et 6 chaînons en proportions proches de 1/1 (Tableau 5, entrées 1, 3 et 5). L'augmentation de la quantité de catalyseur ($\text{Al}(\text{OTf})_3$) de 5 à 10 mol%, comparée entrées 3 et 4, permet d'accroître la proportion en produits cyclisés à 60%. Par ailleurs, lorsque la réaction est effectuée sans solvant (entrées 2 et 6), nous constatons la formation de polymères dans une proportion non négligeable.

Tableau 5 : Tests de cyclisation des alcools **1l** et **1m** dans diverses conditions

Entrée	Alcool de départ	Catalyseur (mol%)	Conditions de la réaction	Produits, Rendements			
				2	3	4	Polymères
1	1l	TfOH (5 mol%)	CH ₃ NO ₂ , 101 °C, 24 h	2b , 24%	3b , 26%	4l , 50%	-
2	1l	TfOH (10 mol%)	Sans solvant, 90 °C, 42 h	2b , 15%	3b , 19%	4l , 33%	33%
3	1m	Al(OTf) ₃ (5 mol%)	CH ₃ NO ₂ , 101 °C, 30 h	2m , 12%	3m , 14%	4m , 47%	-
4	1m	Al(OTf) ₃ (10 mol%)	CH ₃ NO ₂ , 101 °C, 19 h	2m , 25%	3m , 35%	4m , 22%	-
5	1m	TfOH (5 mol%)	CH ₃ NO ₂ , 101 °C, 24 h	2m , 24%	3m , 26%	4m , 50%	-
6	1m	TfOH (10 mol%)	Sans solvant, 90 °C, 42 h	2m , 15%	3m , 17%	4m , 30%	38%

La formation des produits **2b**, **3b**, **2m**, **3m** et **4l-m** a permis de constater qu'il y avait, ici encore, isomérisation de la double liaison le long de la chaîne aliphatique pour les alcools insaturés **1l** et **1m**.

Dans la littérature, nous n'avons pas trouvé de tels exemples concernant des alcools insaturés. Toutefois, il a été décrit un exemple, dans le cadre de la synthèse de γ - et δ -stéarolactones, d'isomérisation de la double liaison de l'acide oléique par l'utilisation d'acide sulfurique concentré (2 équivalents) dans le dichlorométhane à température ambiante (Equation 61).¹⁷⁶ L'utilisation de divers acides tels que l'acide méthanesulfonique, triflique ou perchlorique en quantités stœchiométriques a également été décrite conduisant à un mélange de γ - et δ -stéarolactones, d'estolides (polymères obtenus par addition intermoléculaire de l'acide carboxylique sur la double liaison) et d'acides gras insaturés.



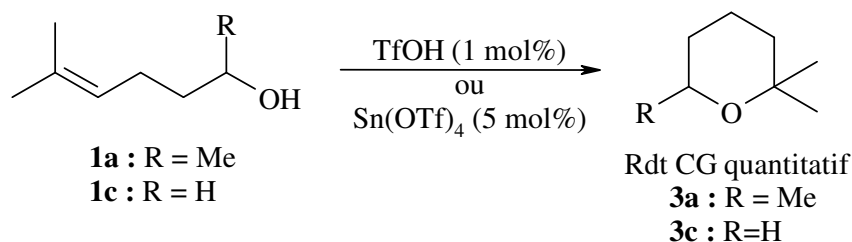
Equation 61

Dans le cas où la sélectivité de la réaction est élevée (comme pour **1k**, page 69), l'isomérisation d'alcools ω -oléfiniques suivie de cyclisation peut constituer une voie de synthèse intéressante de tétrahydrofuranes et tétrahydropyranes substitués à partir de réactifs peu coûteux et commercialement disponibles.

III.3. Influence de la substitution du carbone portant le groupement hydroxyle

Après avoir étudié l'influence de la substitution de la double liaison puis celle de la longueur de la chaîne aliphatique, nous avons examiné l'importance de la substitution du carbone portant le groupement hydroxyle.

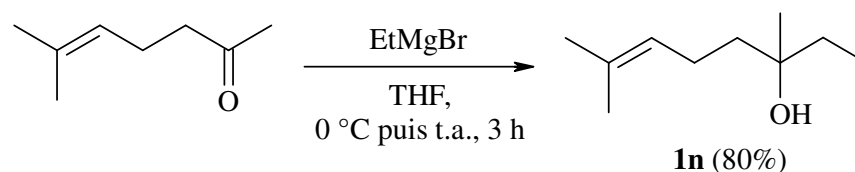
La cyclisation d'alcools primaires et secondaires γ,δ -insaturés a conduit aux éthers cycliques désirés avec des rendements quantitatifs, comme le rappelle l'équation 62 concernant les alcools **1a** et **1c**.



Equation 62

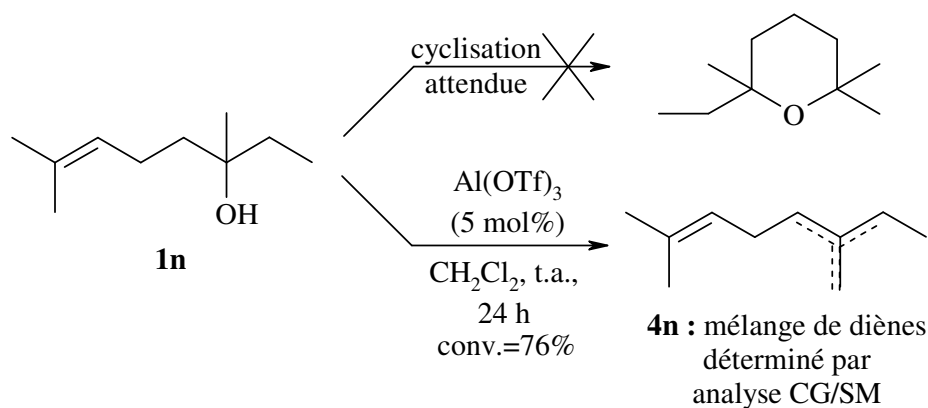
Nous avons également examiné la possibilité de cycliser des alcools tertiaires par catalyse acide, avec le système catalytique précédemment défini. Pour cela, la préparation du

dihydrolinalool **1n** a été réalisée par réaction de Grignard à partir du 6-méthyl-5-heptèn-2-one et du bromure d'éthylmagnésium dans le THF avec un rendement de 80% (Equation 63).



Equation 63

Il est bien connu dans la littérature que les alcools tertiaires se déshydratent facilement en milieu acide.¹⁷⁷ Afin de limiter la déshydratation de l'alcool tertiaire, la cyclisation de **1n** a été effectué en présence de $\text{Al}(\text{OTf})_3$ à 5% molaire dans le dichlorométhane à température ambiante (Equation 64). Avec une conversion en **1n** de 76%, l'analyse par CG/SM nous révèle que, même en absence de milieu protique, il s'est formé un mélange d'alcènes provenant de la déshydratation du dihydrolinalool.



Equation 64

Par la suite, nous avons examiné les possibilités de cyclisation de l'alcool tertiaire terpénique de structure allylique, le linalool **1o**. Ces résultats ont été comparés à la cyclisation d'un alcool primaire allylique tel que le nérol **1p** (Figure 18).

Rappelons que la cyclisation de tels substrats terpéniques **1o** et **1p** a déjà été décrite en milieu superacide, par l'utilisation d'acide fluorosulfonique en excès (6,5 équivalents) dans un mélange disulfure de carbone et du dioxyde de soufre ($\text{CS}_2\text{-SO}_2$) à $-78\text{ }^\circ\text{C}$.^{87,88} Cette

cyclisation permet l'obtention d'un éther bicyclique dans des conditions drastiques à partir du géraniol (Equations 18 et 19 page 31).

La cyclisation du linalool **1o** et du nérol **1p** en présence d'acide triflique ou de triflate d'aluminium dans le dichlorométhane a conduit, comme dans le cas du dihydrolinalool **1n**, à la déshydratation des alcools terpéniques. Les produits formés ont été le limonène **4o**, le terpinolène **5o** et le terpinéol **6p** (dans le cas du nérol), issus d'une réaction de cyclisation intramoléculaire de type cationique après déshydratation des alcools de départ. Une hypothèse mécanistique quant à la formation probable des produits obtenus est présentée dans la figure 18.

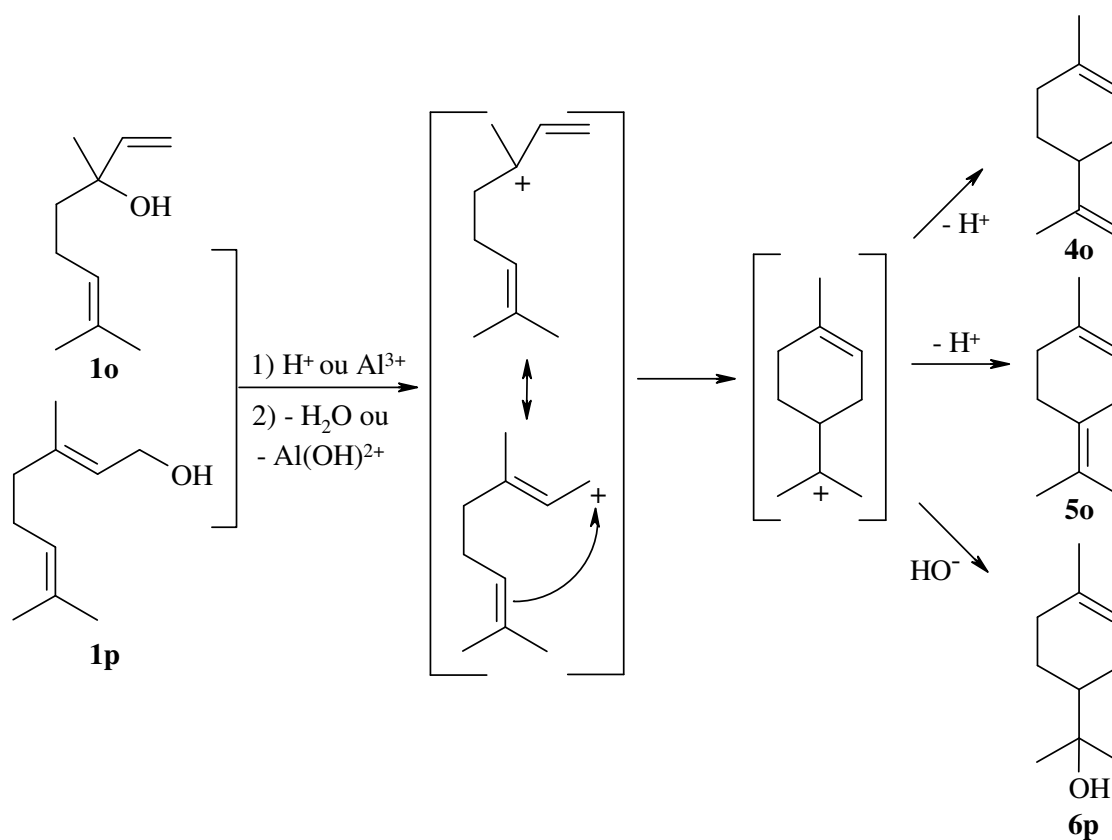


Figure 18

Les résultats concernant cette réaction sont résumés dans le tableau 6. La réaction a été effectuée dans le dichlorométhane à température ambiante et à reflux. Seul le taux de conversion de l'alcool de départ augmente avec la température. Le ratio **4o/5o** est peu différent que ce soit dans le cas de l'utilisation de l'acide triflique ou du triflate d'aluminium.

Le nérol **1p** conduit à la polymérisation lors de réactions réalisées en présence de 5% molaire de TfOH dans le dichlorométhane à reflux. Par ailleurs, la sélectivité n'étant pas bonne et la présence d'éthers cycliques correspondants n'ayant pas été observée, l'étude de la cyclisation de ce type de substrats terpéniques allyliques n'a pas été poursuivie.

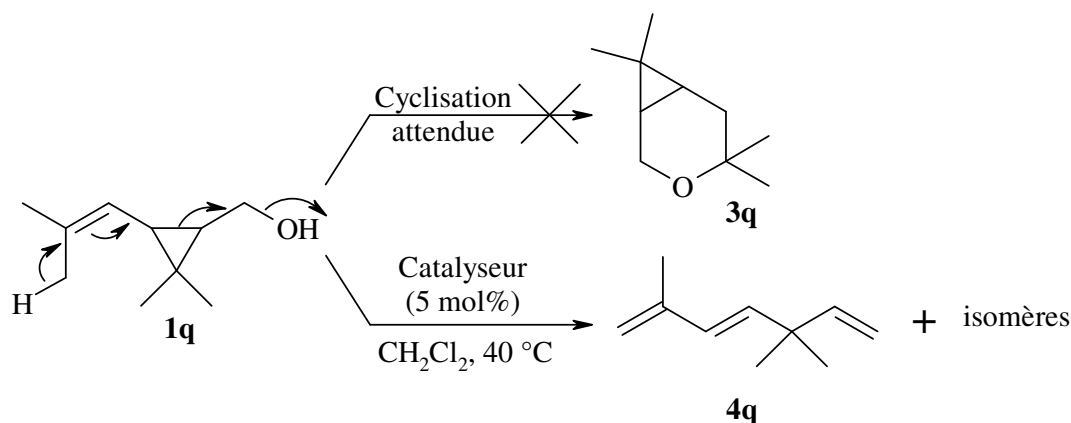
Tableau 6 : Cyclisation du linalool **1o** et du nérol **1p** dans le CH₂Cl₂

Alcool de départ	Catalyseur (5 mol%)	Température, Temps	Conversion	Sélectivité			Récupération en masse ^a
				4o	5o	6p	
1o	Al(OTf) ₃	t.a., 7 h	26%	15%	11%	-	84%
	Al(OTf) ₃	40 °C, 3 h	90%	48%	32%	-	90%
	TfOH	t.a., 7 h	40%	18%	22%	-	79%
1p	Al(OTf) ₃	t.a, 7 h	56%	28%	18%	12%	79%
	Al(OTf) ₃	40 °C, 3 h	92%	37%	25%	30%	91%
	TfOH	40 °C, 3 h	100%	-	-	-	polymères

^a Récupération en masse du mélange de **4o**, **5o** et **6p** non séparés.

III.4. Cyclisation d'autres substrats

La cyclisation d'un alcool terpénique cyclopropanique un peu particulier a également été testée, il s'agit du (Z)-chrysanthémol **1q** (Equation 65). Cet alcool ne possède pas de groupement allylique en α de l'alcool mais un cyclopropane substitué à la place de celui-ci, en plus de la double liaison en position γ,δ. La cyclisation de **1q** n'a pas conduit au composé **3q** attendu, mais à un mélange d'alcènes de masse molaire 136 g/mol analysés par CG/SM et dont le produit majoritaire est le triène **4q**. En effet, l'analyse R.M.N du ¹H du mélange réactionnel nous confirme que l'éther cyclique **3q** n'a été formé. Par ailleurs, la présence de polyènes est confirmée par de nombreux multiplets observés dans la zone des protons éthyléniques entre 4,8 et 6,0 ppm.



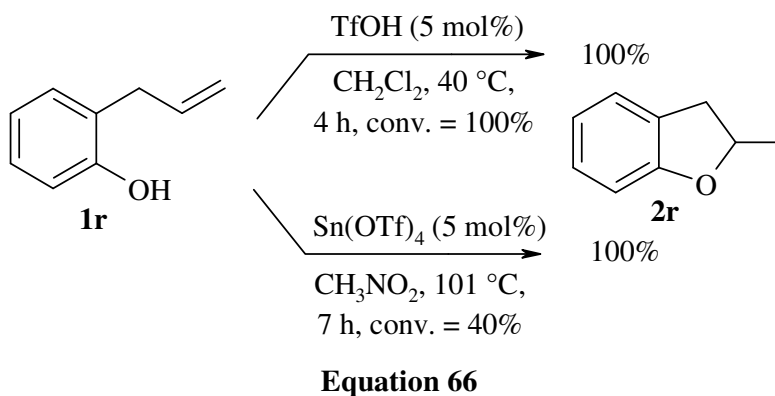
Les résultats obtenus pour la cyclisation de **1q** sont similaires en présence d'acide triflique ou de triflate d'aluminium (Tableau 7).

Tableau 7 : Cyclisation de **1g** dans le dichlorométhane à reflux

Catalyseur (5 mol%)	Temps	Conversion de 1g
TfOH	4 h	100%
Al(OTf) ₃	9 h	76%

Les différents exemples des réactions de cyclisation d'alcools terpéniques insaturés que nous avons examiné reflètent à la fois la puissance et la limite du système catalytique mis au point.

La réaction de cycloisomérisation a été appliquée avec succès à la cyclisation du 2-allylphénol **1r**, permettant l'obtention de 2-méthylidihydrobenzofurane **2r**. La cyclisation du 2-allylphénol en présence de TfOH ou de Sn(OTf)₄ (5 mol%) a été réalisée respectivement dans le dichlorométhane ou le nitrométhane (Equation 66). L'éther cyclique à 5 chaînons **2r** a été obtenu avec d'excellents rendements (conversion de 100% et 40% respectivement), même si la double liaison est terminale.



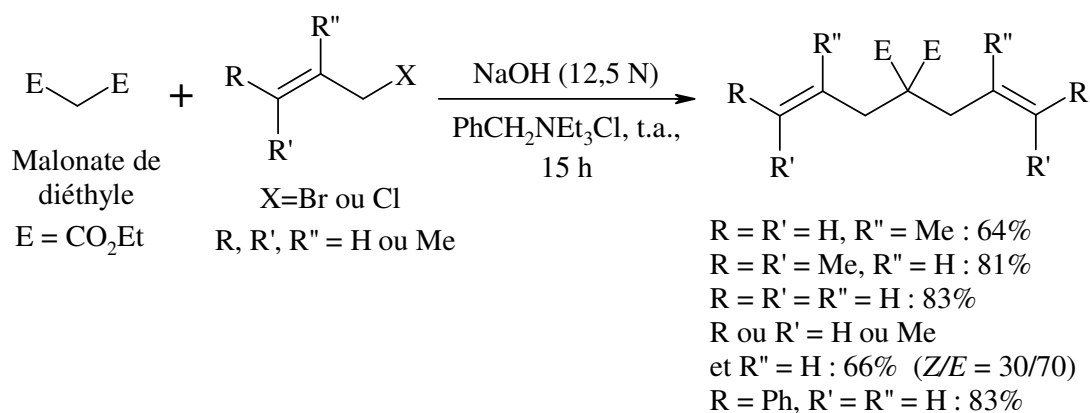
III.5. Synthèse d'éthers spiranniques

Les composés comportant des fragments spirocycliques sont présents dans de nombreux produits naturels et dans certains cas possèdent des propriétés biologiques mais également olfactives intéressantes.^{178,179} Les spirocétales ont, par exemple, été identifiés en tant que phéromones chez de nombreux insectes.¹⁸⁰ Par ailleurs, les dérivés de type 2,7-dioxaspiro[4,4]nonane possèdent pour certains des propriétés pharmacologiques telles qu'anti-convulsives.¹⁸¹ La synthèse de telles structures a été décrite par cyclisation des 1,3-propanediols doublement insaturés en présence d'acide chlorhydrique concentré 12N (5-53 mol%).¹⁸¹ Comme dans le cas des alcools insaturés, l'utilisation d'électrophiles tels que l'iode¹⁸² ou le chlorure de phénylsélénium¹⁸³ a également permis la cyclisation de diols diallylés en spiroéthers correspondants.

Le système catalytique mis au point dans ce travail a été appliqué à la synthèse d'éthers spiranniques diversement substitués.

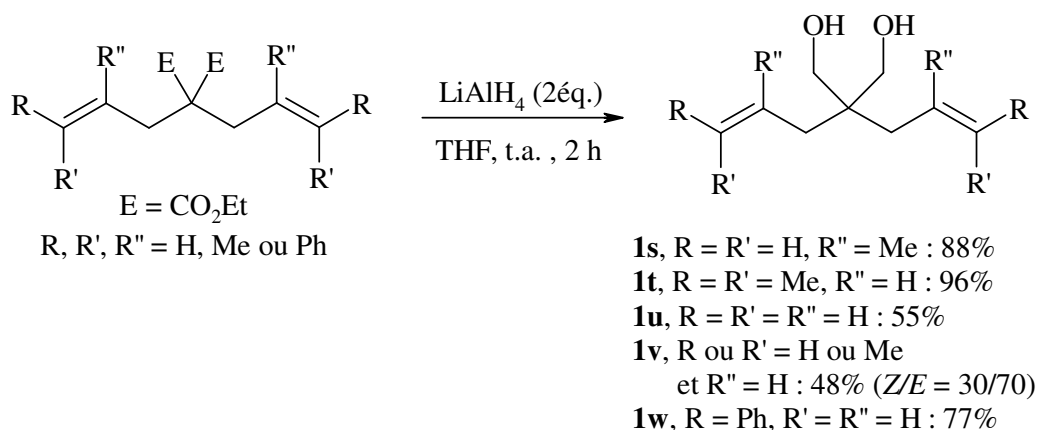
III.5.1. Préparation des diols insaturés

Pour cette étude, la synthèse de plusieurs diols diallylés diversement substitués a été réalisée. Dans une première étape, le malonate de diéthyle a été doublement allylé à partir des halogénures allyliques correspondants en milieu basique et en présence de chlorure de triéthylbenzylammonium comme catalyseur de transfert de phase avec de bons rendements en produits isolés (64-83%) (Equation 67).¹⁸⁴



Equation 67

Par la suite, la réduction des diesters diallylés obtenus par l'hydrure d'aluminium et de lithium dans le THF a permis la synthèse d'une série de diols doublement insaturés et diversement substitués **1s-1w** (Equation 68).



Equation 68

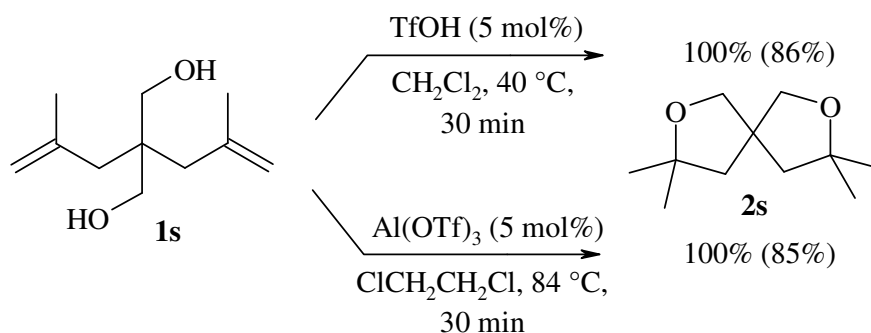
III.5.2. Cyclisation de diols insaturés catalysée par l'acide triflique et le triflate d'aluminium

Les divers alcools diallylés **1s-1w** préparés ont par la suite été soumis aux conditions de cyclisation par catalyse acide, en présence de 5% molaire d'acide triflique ou de 5% molaire de triflate d'aluminium.

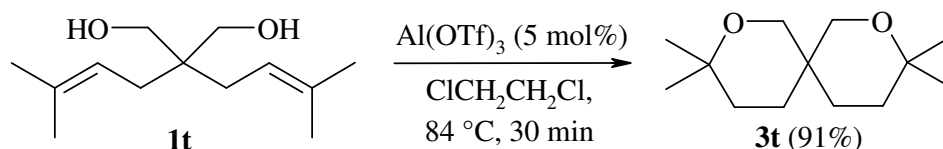
La cyclisation du diol dioléfinique γ,γ' -disubstitué **1s** a tout d'abord été examinée. Comme dans le cas des alcools monoallylés substitués correspondants (e.g. composé **1d**, page 63), la

formation d'un seul produit **2s**, issu de cette cyclisation a été observée (Equation 69). Cette cyclisation a été efficace dans le dichlorométhane à reflux lorsque l'acide triflique est utilisé en tant que catalyseur.

L'utilisation de dichloroéthane à reflux est nécessaire pour que la réaction soit totale en présence de 5% molaire d' $\text{Al}(\text{OTf})_3$. Les produits obtenus étant peu volatiles, les rendements en produits isolés ont été de 86% et de 85%, respectivement par l'utilisation de TfOH ou d' $\text{Al}(\text{OTf})_3$ comme catalyseurs.

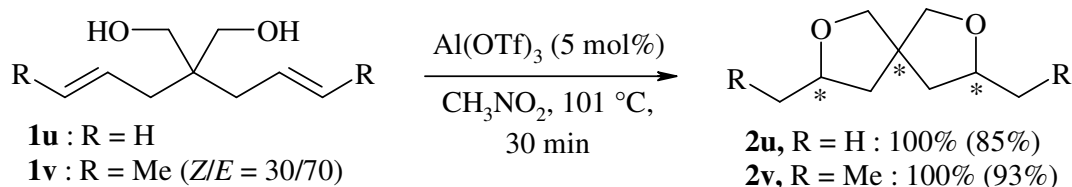


De façon similaire, la cyclisation du diol insaturé possédant deux double liaisons trisubstituées **1t** a conduit, en présence de $\text{Al}(\text{OTf})_3$ (5 mol%), à la formation du diéther spirannique attendu **3t**, issu de l'attaque du groupement hydroxyle sur le carbone le plus substitué de la double liaison, avec un rendement en produit isolé de 91% (Equation 70).



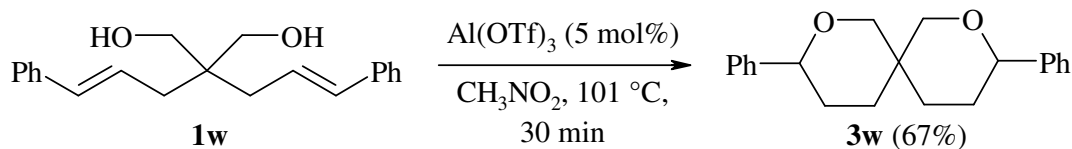
Par la suite, la cyclisation de diols γ,δ -oléfiniques mono- ou non-substitués **1u** et **1v** a été réalisée dans le nitrométhane à reflux en présence d' $\text{Al}(\text{OTf})_3$ à 5% molaire. Les éthers spiranniques attendus **2u** et **2v** ont été obtenus avec d'excellents rendements en produits isolés, la présence du dérivé tétrahydropyranique n'a pas été détectée (Equation 71). Les produits **2u** et **2v** peuvent se présenter sous la forme *meso* lorsque les substituants sur les cycles tétrahydrofuraniques sont placés de façon à ce que la molécule possède un plan de

symétrie. Ils peuvent également être présents sous les formes *dl* et dans ce cas les molécules possèdent 3 carbones asymétriques. Les produits **2u** et **2v** ont été obtenus sous la forme d'un mélange de stéréoisomères.



Equation 71

En contraste avec les cyclisations de **1u** et **1v**, la cyclisation du diol **1w** avec deux motifs styréniques a conduit, comme celle de l'alcool insaturé homologue **1e** (pages 63 et 64), à la formation d'un dérivé éther spirannique à 6 chaînons **3w** comme seul produit, le 3,9-diphényl-2,8-dioxaspiro[5,5]undécane avec un rendement en produit isolé de 67% (Equation 72). Ici encore, **3w** se présente sous la forme d'un mélange de stéréoisomères.



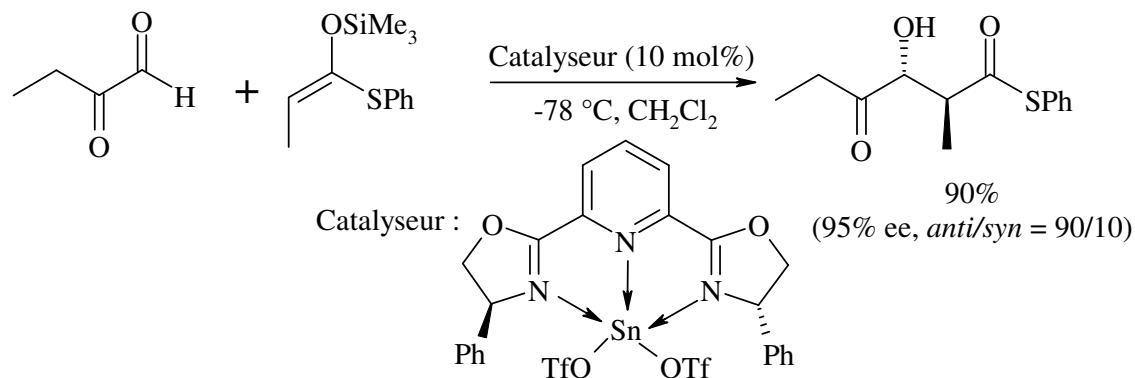
Equation 72

Le diéther **3w** est issu de l'attaque du groupement hydroxyle sur le carbocation le plus stable, en α du groupement phényle (Equation 72).

III.6. Tests de catalyse asymétrique

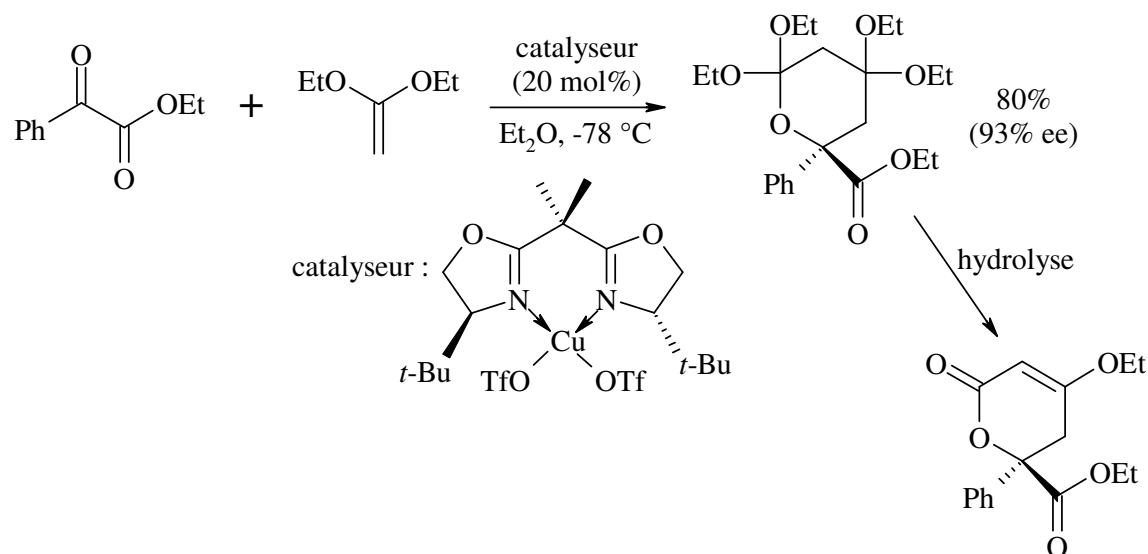
L'utilisation d'acides de Lewis permet d'envisager la réalisation de diverses synthèses énantiosélectives par l'introduction de ligands chiraux, qui peuvent se complexer au métal pour former des catalyseurs chiraux. Les triflates métalliques, de part leur forte acidité, pourraient permettre l'association avec un ligand chiral, tout en préservant une certaine efficacité comme acides de Lewis.

Ainsi, dans la littérature, le triflate d'étain (II) a par exemple été utilisé en combinaison avec un ligand bisoxazoline chiral dans la réaction d'addition aldolique énantiosélective (Equation 73).¹⁸⁵



Equation 73

De façon similaire, l'association du triflate de cuivre(II) avec un dérivé de bisoxazoline chiral a été employée dans la réaction catalytique énantiosélective de composés α -cétoesters avec le diéthylacétale de cétène (Equation 74).¹⁸⁶ L'hydrolyse du composé formé conduit ainsi à la synthèse d'une δ -lactone optiquement active.



Equation 74

En chimie des arômes et parfums, la chiralité des molécules constitue un facteur important. En effet, des énantiomères possèdent parfois des odeurs différentes, c'est le cas par exemple du (*S*)-limonène qui a une odeur de citron, tandis que l'énantiomère (*R*) a lui une odeur d'orange ou de la (*S*)-carvone qui possède une odeur de cumin alors que l'homologue (*R*) a une odeur de menthe verte (Figure 19).¹⁸⁷

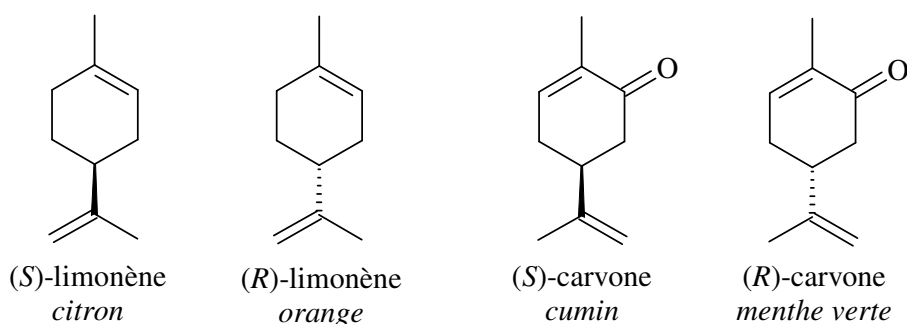


Figure 19 : Odeur caractéristique des énantiomères *R* et *S* du limonène et de la carvone

Par ailleurs, la différence des propriétés olfactives de deux énantiomères peut être également marquée par le seuil de perception qui parfois est plus ou moins élevé en fonction de l'énantiomère concerné. La (*R*)- et la (*S*)-muscone possèdent par exemple des odeurs semblables mais un seuil de perception différent (Figure 20).¹⁸⁸

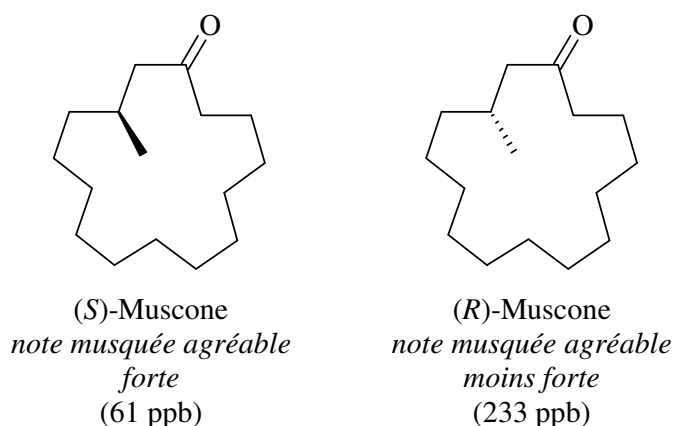
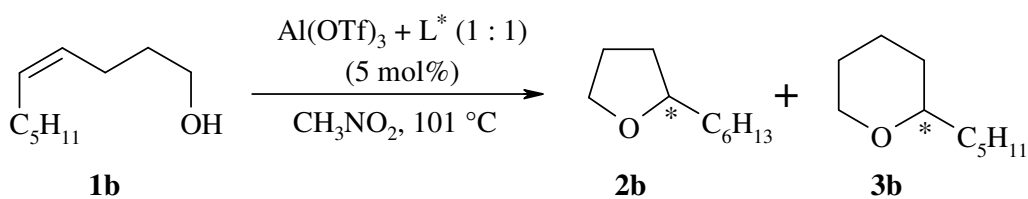


Figure 20 : Propriétés olfactives et seuils de perception des énantiomères de la muscone

Dans le but d'examiner les possibilités d'obtention de composés optiquement actifs, nous avons testé des synthèses asymétriques à partir du (*Z*)-4-décénol **1b** comme substrat modèle, en présence d'acides de Lewis avec divers ligands chiraux (Equation 75). Les mesures des

excès énantiomériques pour **2b** et **3b** ont été réalisées par analyse en chromatographie en phase gazeuse sur colonne chirale, après analyse et séparation des racémiques correspondants.

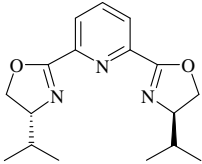
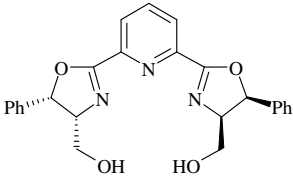
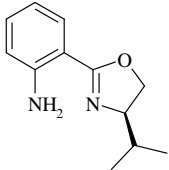
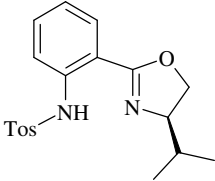
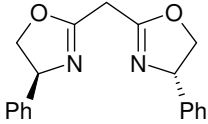
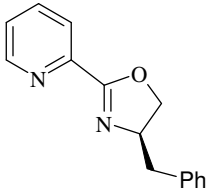
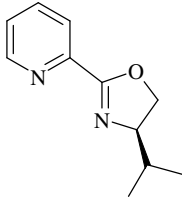
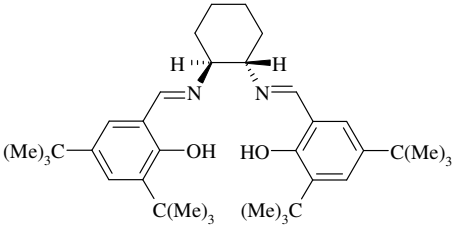
Les premiers tests de catalyse asymétrique ont été réalisés sans préparation préalable du catalyseur chiral, par ajout de $\text{Al}(\text{OTf})_3$ et du ligand chiral dans la solution. Nous avons testé l'effet de divers ligands chiraux azotés (Tableau 8). Le ligand chiral azoté mono-, bi- ou tridentate a été introduit en quantité stoechiométrique par rapport à $\text{Al}(\text{OTf})_3$, le tout à 5% molaire par rapport à l'alcool **1b** (Equation 75). Les résultats obtenus avec les divers ligands testés sont résumés dans le tableau 8.



Equation 75

Tableau 8 : Tests de cycloisomérisation de **1b** en présence de $\text{Al}(\text{OTf})_3$ et de divers ligands chiraux azotés

Ligand chiral	Temps	Conversion	Ratio 2b/3b	e.e. de 2b et de 3b
-	30 min	100%	88/12	0%
	30 min	100%	84/16	0%
	1 h 30	100%	86/14	0%

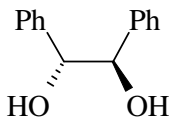
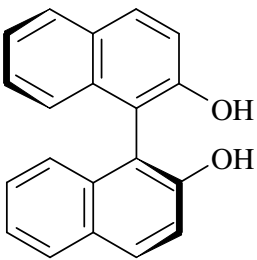
	8 h 24 h	60% 100%	83/17	0%
	3 h	100%	80/20	0%
	1 h 30	100%	80/20	0%
	1 h 30	100%	86/14	0%
	2 h	100%	86/14	0%
	3 h	100%	80/20	0%
	3 h	100%	80/20	0%
	1 h 30	100%	85/15	0%

Dans toutes les réactions présentées dans le tableau 8, la régiosélectivité en **2b** est de 80-88% et reste sensiblement la même.

Du point de vue de l'induction d'asymétrie, la réaction de cycloisomérisation asymétrique de **1b** par l'introduction de divers ligands chiraux azotés a été inefficace, puisque aucun excès énantiomérique n'a été observé. Cependant, nous pouvons supposer qu'il y a eu complexation du ligand au triflate d'aluminium, car une certaine perte d'activité catalytique a été observée pour celui-ci, puisque le temps réactionnel est augmenté par rapport à la même réaction sans ligand (sauf pour le cas du ligand oxazolidinone).

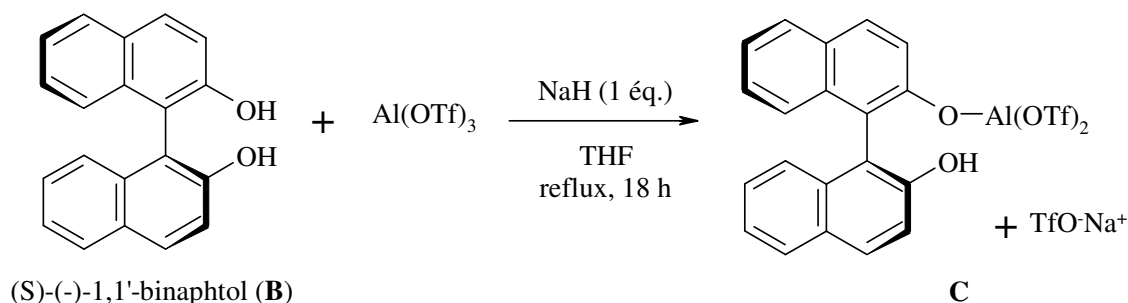
Le cation aluminium (III) étant oxophile, quelques ligands chiraux oxygénés ont également été testés par la suite, afin de favoriser la complexation du ligand à Al^{3+} . Les ligands chiraux, la (*R,R*)-hydroxybenzoïne **A** et le (*S*)-(-)-1,1'-binaphtol **B** (Tableau 9), ont été fournis par le professeur J. C. Bayon de l'Université Autonome de Barcelone. La cyclisation du (*Z*)-4-décénol **1b** a ainsi été réalisée dans le nitrométhane à 60 °C avec ajout de $\text{Al}(\text{OTf})_3$ et de ligand chiral dans le milieu, dans des proportions diverses. Le ligand **A** ont été introduit de 1 à 10 équivalents par rapport à $\text{Al}(\text{OTf})_3$, et le ligand (*S*)-(-)-1,1'-binaphtol **B** en proportion de 2 équivalents. Toutefois, aucun excès énantiomérique pour **2b** ou **3b** n'a été observé (Tableau 9). Avec ces ligands, la régiosélectivité en **2b** a été augmenté à 95-96%.

Tableau 9 : Tests de cycloisomérisation de **1b** en présence de $\text{Al}(\text{OTf})_3$ et de ligands chiraux oxygénés dans des proportions variables

Ligand chiral L^*	Equivalent(s) / $\text{Al}(\text{OTf})_3$	Temps	Conversion	Régiosélectivité 2b/3b	e.e.
 (R,R)-hydroxybenzoïne (A)	1	4,5 h	58%	96/4	0%
	5	14 h	100	95/5	0%
	10	9 h	100	95/5	0%
 (S)-(-)-1,1'-binaphtol (B)	2	24 h	90	96/4	0%

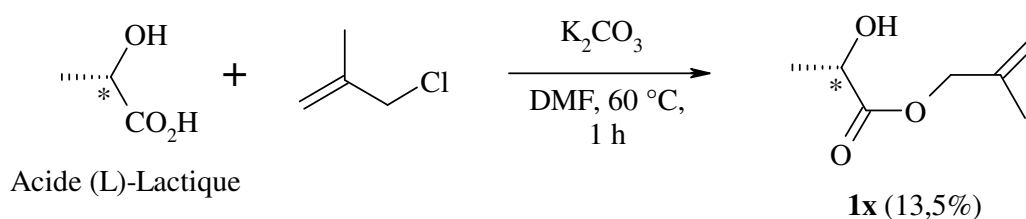
Les réactions catalysées par le triflate d'aluminium en présence d'un ligand chiral précédemment testées n'ayant conduit à aucune induction asymétrique, la préparation préalable d'un catalyseur chiral possédant une liaison Al-O plus forte a été envisagée.

Ainsi, le (S)-(-)-1,1'-binaphtol **B** a été introduit dans du THF contenant un équivalent d'hydruide de sodium. Un équivalent de triflate d'aluminium est ensuite introduit et le mélange réactionnel est chauffé à reflux pendant 18 h (Equation 76). Le catalyseur chiral **C** de type alcoolate-alcool est obtenu après évaporation du solvant sous vide sous la forme d'une poudre grise.

**Equation 76**

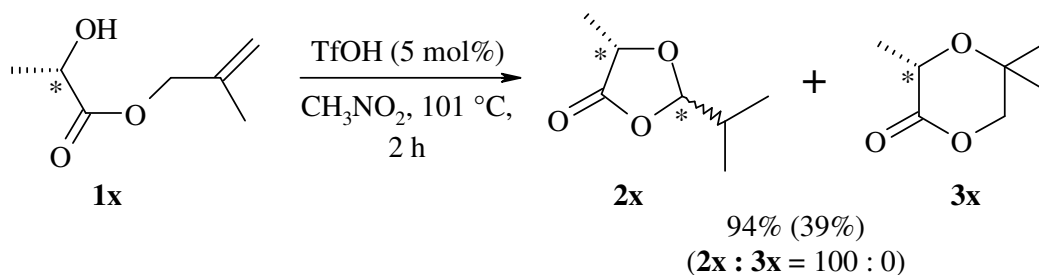
La cyclisation du (Z)-4-décénol **1b** a été réalisée dans le nitrométhane à 60 °C en présence de 5% molaire de **C**. La conversion de **1b** a été de 67% après 40 h de réaction. L'analyse en CG du brut réactionnel sur colonne chirale nous a indiqué que les éthers cycliques **2b** et **3b** ont été obtenus dans une proportion 96/4 et tous deux sous une forme racémique (e.e. = 0%).

L'induction de l'asymétrie pouvant également être réalisée à partir de substrat comportant un centre stéréogénique fixé, nous avons préparé l'alcool insaturé **1x** optiquement pur à partir de l'acide (L)-lactique et du chlorure de méthallyle dans le DMF avec un rendement en produit isolé de 13,5% (Equation 77).



Equation 77

La cyclisation du composé **1x** a été réalisée dans le nitrométhane à reflux en présence de 5% molaire de TfOH (Equation 78). La réaction a conduit à un seul produit obtenu **2x** avec un rendement CG de 94%. Toutefois, le composé attendu **3x**, issu de la cyclisation sur le carbocation le plus substitué, n'a pas été observé. En accord avec les analyses spectroscopiques, la réaction a été régiospécifique en faveur du cycle à 5 chaînons **2x**, le 2-isopropyl-5-méthyl-1,3-dioxolan-4-one, obtenu avec un excès diastéréoisomérique de 40%. Les deux diastéréoisomères sont obtenus dans des proportions 70:30.



Equation 78

L'attribution des deux diastéréoisomères a été réalisée à partir des spectres de R.M.N. bidimensionnelle ^1H - ^1H de type NOESY. Cette expérience indique que l'isomère *cis* est majoritaire puisqu'une tâche de corrélation est observée entre les protons H_2 et H_5 correspondant à l'isomère majoritaire (Figure 21).

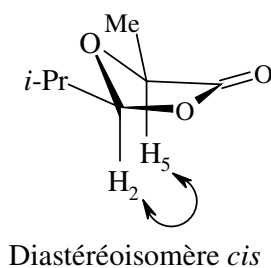


Figure 21 : Représentation spatiale de l'isomère *cis* du composé **2x**

La formation du produit **2x** peut être expliquée par une première isomérisation de la double liaison de **1x**, qui serait alors trisubstituée et aussi stabilisée par résonance avec l'oxygène. L'isomérisation serait suivie de la protonation de cet intermédiaire éther d'énol sur la position la moins substituée en position α de l'oxygène. La cyclisation du groupement hydroxyle aurait ensuite lieu sur le carbocation le moins substitué (Figure 22).

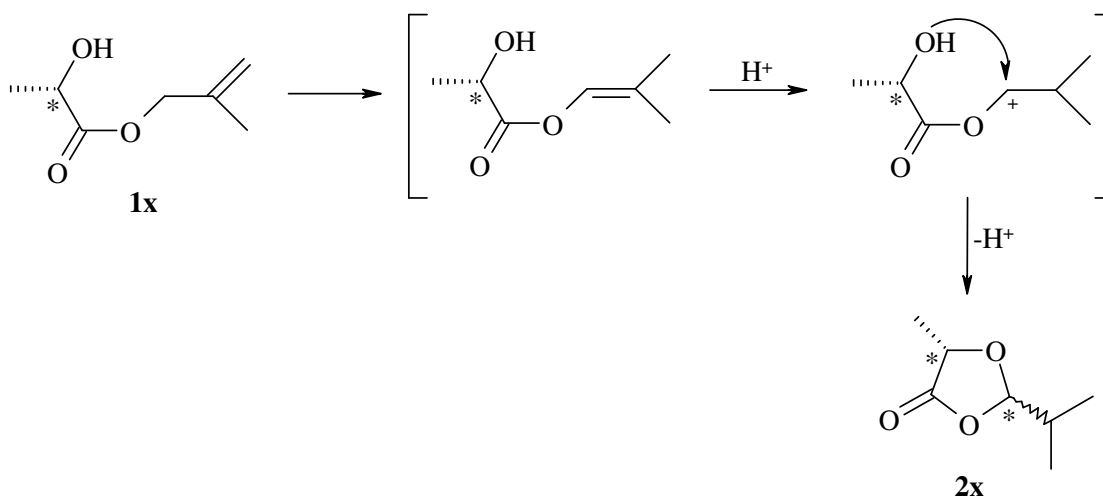


Figure 22

Nous avons mis au point un nouveau système catalytique concernant la réaction de cycloisomérisation d'alcools insaturés impliquant l'acide triflique et les triflates métalliques en tant que catalyseurs. Cette réaction a pu être réalisée à partir d'alcools insaturés diversement substitués, notamment comportant une double liaison terminale, en présence d'acide triflique (1-5 mol%) et de triflate métallique (5 mol%), et sans solvant dans certains cas. Les résultats obtenus concernant la cyclisation d'alcools insaturés catalysée par l'acide triflique ont récemment fait l'objet d'une publication dans le journal "Green Chemistry".¹⁸⁹

Par ailleurs, la réaction de cycloisomérisation que nous avons étudiée constitue le premier exemple, à notre connaissance, dans lequel des acides de Lewis, notamment des triflates métalliques, soient utilisés en quantité catalytique. Parmi les divers triflates métalliques testés, le triflate d'aluminium(III) et d'étain(IV) ont montré une activité catalytique nettement supérieure pour cette réaction. Une publication concernant la synthèse du triflate d'étain(IV) par voie électrochimique et son utilisation en tant que catalyseur de la réaction de cycloisomérisation d'alcools insaturés a récemment été soumise.¹⁹⁰

L'extension du système catalytique à la cyclisation d'alcools ω -oléfiniques a permis de mettre en évidence l'isomérisation de la double liaison le long de la chaîne aliphatique, en présence d'acide triflique ou de triflate d'aluminium(III). Cette isomérisation est ensuite suivie de la cyclisation en éthers cycliques à 5 et à 6 chaînons.

D'autre part, la méthode de synthèse mise au point a été appliquée à la préparation d'éthers spiranniques diversement substitués à partir des diols bis(insaturés) en présence de triflate d'aluminium(III).

Enfin, diverses possibilités pour l'obtention d'éthers cycliques optiquement actifs ont été examinées, pour les réactions catalysées en présence de triflate d'aluminium, par l'introduction de ligands chiraux de type oxazoline ou binaphthol. Cependant, les divers tests réalisés n'ont pas permis d'observer des excès énantiomériques. Ce thème continuera d'être développé au laboratoire.

C. EXTENSION DE LA REACTION DE CYCLISATION A LA SYNTHÈSE DE LACTONES

De façon similaire aux éthers cycliques, certaines lactones volatiles peuvent posséder des propriétés organoleptiques singulières, le plus souvent fruitées, et présenter un intérêt en chimie des arômes et parfums (Voir chapitre A, partie I).

Ainsi, nous nous sommes particulièrement intéressés à la synthèse de lactones par cycloisomérisation d'acides insaturés en appliquant le système catalytique mis au point dans le chapitre précédent. En effet, la réactivité des acides insaturés devrait être semblable, voir accrue par rapport à celle des alcools.

Dans un premier temps, l'objectif de ce travail a été d'optimiser les conditions réactionnelles de cette cyclisation. Nous avons ensuite étudié divers paramètres relatifs à l'influence du substrat de départ sur les lactones obtenues.

Dans ce chapitre, la numérotation des composés suivra l'ordre indiqué dans la figure 23. Les divers acides insaturés préparés et commerciaux diversement substitués seront numérotés de **11a** à **11z**. Les γ -lactones substituées issues de la cyclisation des acides correspondants seront numérotés **12a-z**, et les δ -lactones **13a-z**, la lettre correspondant à l'acide dont la lactone est issue. Les autres produits formés porteront les numéros **14a-z**, **15a-z...**, de la même façon, la lettre correspondant à l'acide à partir duquel ils proviennent.

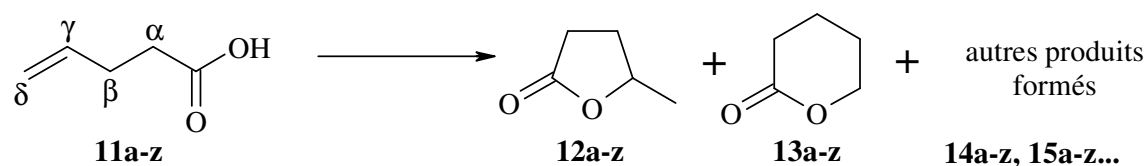


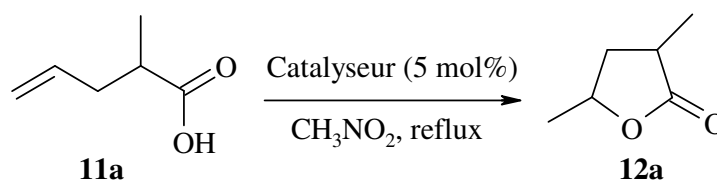
Figure 23

I. Optimisation des conditions réactionnelles de la cyclisation d'acides carboxyliques insaturés

Pour réaliser cette étude, l'acide 2-méthyl-4-penténoïque **11a** a été choisi comme substrat modèle. La cyclisation de cet acide est favorisée au niveau de la position de la double liaison, car il permet d'obtenir des lactones à 5 et/ou à 6 chaînons, mais elle est peu favorisée du point de vue de la substitution de la double liaison puisqu'elle est terminale dans cet acide.

I.1. Influence de la nature du catalyseur

Le nitrométhane étant un solvant efficace pour réaliser la cyclisation d'alcools oléfiniques non-activés, les tests de cyclisation de **11a** ont été examinés, dans un premier temps, dans ce solvant à reflux en présence de divers acides protiques en quantité catalytique (Equation 79).



Equation 79

La réactivité de l'acide sulfurique, phosphorique et *p*-toluènesulfonique en proportion de 5% molaire a été comparée à la réactivité de l'acide triflique pour la cyclisation du composé **11a** en **12a**. La remarquable efficacité de l'acide triflique, par comparaison avec les trois autres acides protiques, est illustrée dans la figure 24. En effet, la lactone **12a** a été obtenue quantitativement au bout de 1,5 h en présence de 5% molaire d'acide triflique, alors que dans le cas de l'acide phosphorique (5 mol%), la conversion de **11a** était nulle au bout de 24 h. Seulement 10% et 20% de lactone **12a** ont été obtenue au bout de 24 h, respectivement en présence d'acide sulfurique et d'acide *p*-toluènesulfonique.

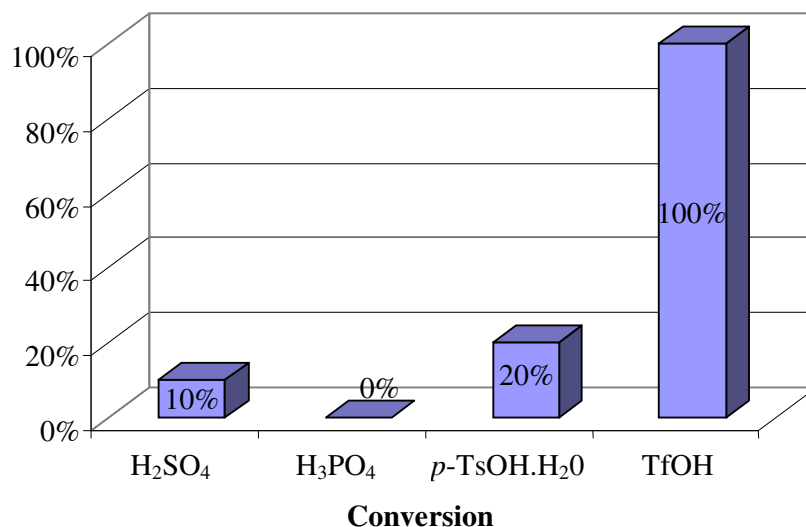


Figure 24 : Cyclisation de l'acide 2-méthyl-4-penténoïque **11a** catalysée par divers acides (5 mol%) dans le CH₃NO₂ à 101°C

La lactone **12a** a été obtenue sous la forme de diastéréoisomères *cis* et *trans* en proportion de 60/40 selon la CG. L'attribution de chacun d'entre eux a été déterminée par l'expérience de R.M.N. bidimensionnelle de corrélation ¹H-¹H (NOESY). En effet, dans le spectre de R.M.N. du ¹H, le signal correspondant au proton H₅ de chaque diastéréoisomère a un déplacement différent. Comme nous pouvons le constater dans la figure 25, pour le diastéréoisomère *cis*, il y a corrélation axiale-axiale entre H₅ et H₄ mais aussi entre H₅ et H₃ alors que pour le diastéréoisomère *trans* il n'y a pas de corrélation axiale-axiale entre H₅ et H₃ (Figure 25). Nous avons ainsi pu en déduire par intégration des signaux de H₅ que la lactone **12a** était majoritaire. Cette cyclisation s'est effectuée avec un excès diastéréoisomérique de 20%.

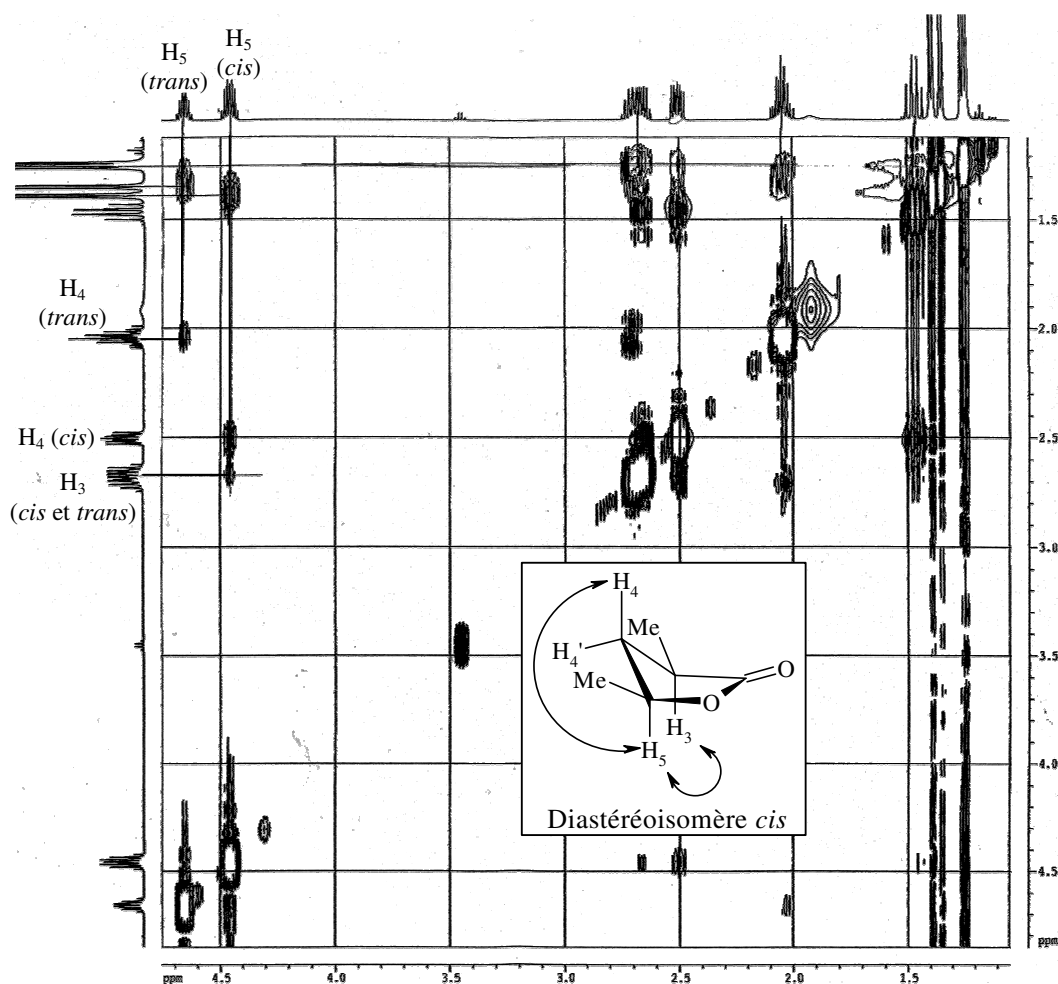
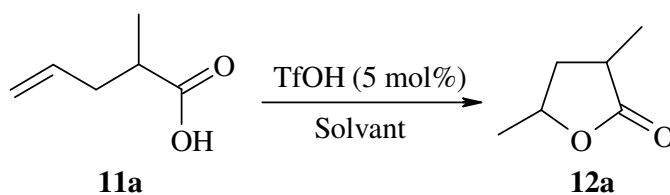


Figure 25 : Spectre NOESY du mélange *cis* et *trans* de la lactone 12a

I.2. Influence de divers solvants et de la température

L'influence du solvant et de la température a également été examinée. L'acide triflique étant le plus efficace, la cyclisation de **11a** a été effectuée dans divers solvants à reflux en présence de 5% molaire de cet acide (Equation 80).



Equation 80

Les résultats obtenus sont résumés dans le tableau 10. Comme attendu, plus la température du milieu réactionnel est élevée, plus la cyclisation de **11a** est efficace.

Les meilleurs résultats ont été obtenus dans le nitrométhane à reflux. La réaction a permis l'obtention de la lactone **12a** avec une conversion en **13a** respectivement de 86% et 80% dans le dichloroéthane et le toluène à reflux après 4 h et 7 h de réaction.

Tableau 10 : Cyclisation de l'acide 2-méthyl-4-penténoïque **11a** catalysée par TfOH (5 mol%) dans divers solvants

Solvant	Température (°C)	Temps (h)	Conversion (%)	Rdt CG de 12a /Conversion (%)
CH ₂ Cl ₂	40	7	48	100
ClCH ₂ CH ₂ Cl	84	4	86	100
CH ₃ NO ₂	101	1,5	100	100
Toluene	111	7	80	100

L'optimisation des conditions réactionnelles quant à la cyclisation d'acides insaturés en présence d'acide triflique (5 mol%) nous a conduit aux mêmes résultats que ceux obtenus pour la cyclisation d'alcools insaturés. En effet, la cyclisation la plus efficace est réalisée en présence de TfOH (5 mol%) dans le nitrométhane à reflux.

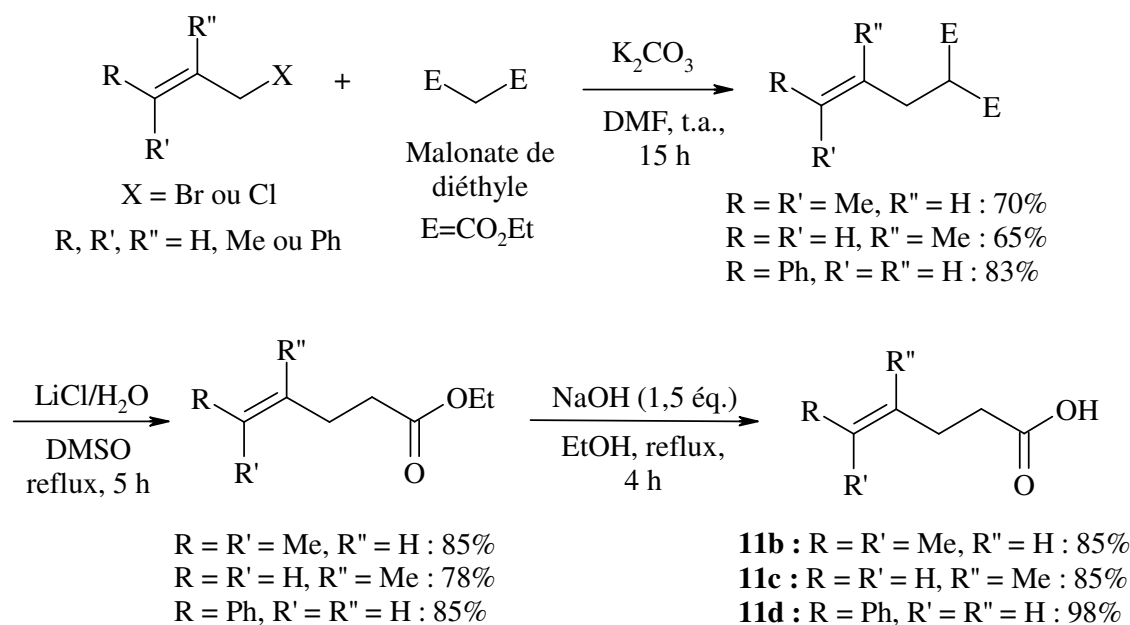
Concernant la cyclisation en présence de triflates métalliques, nous adopterons les conditions optimales définies dans le chapitre précédent, c'est-à-dire l'utilisation de Al(OTf)₃ et de Sn(OTf)₄ à 5% molaire. Le solvant utilisé dépendra de la substitution de la double liaison du substrat à cycliser.

II. Extension de la réaction de cyclisation à divers acides insaturés

II.1. Influence de la substitution de la double liaison

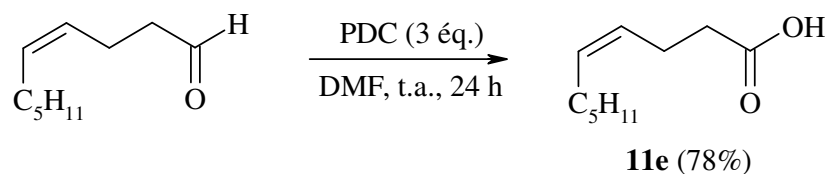
II.1.1. Synthèse d'acides γ,δ -insaturés diversement substitués

La préparation des acides insaturés a été réalisée comme dans le cas des alcools par monoallylation du malonate de diéthyle, suivi d'une étape de décarboxylation selon la voie décrite dans le chapitre B, partie III. Les esters obtenus ont ensuite été saponifiés en présence de soude dans l'éthanol à reflux pour conduire aux acides insaturés désirés après 4 h de réaction (Equation 81). Les acides γ,δ -insaturés **11b-11d** ont été isolés avec de bons rendements de 85 à 98%.



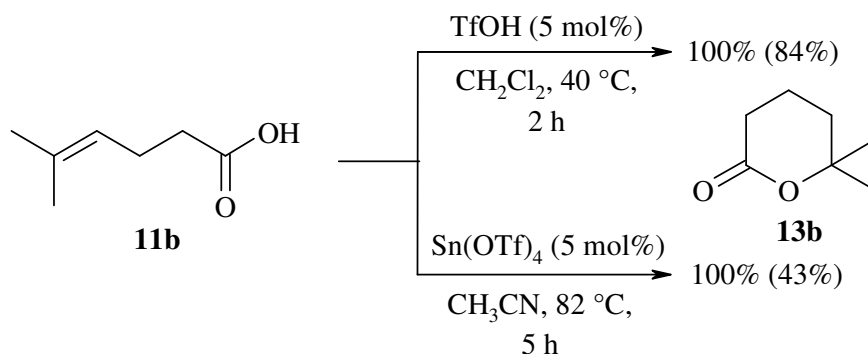
Equation 81

L'acide (Z)-4-décénoïque **11e** a été obtenu avec un rendement de 78% par oxydation de l'aldéhyde correspondant en présence de 3 équivalents de dichromate de pyridinium (PDC) dans le DMF à température ambiante pendant 24 h (Equation 82).

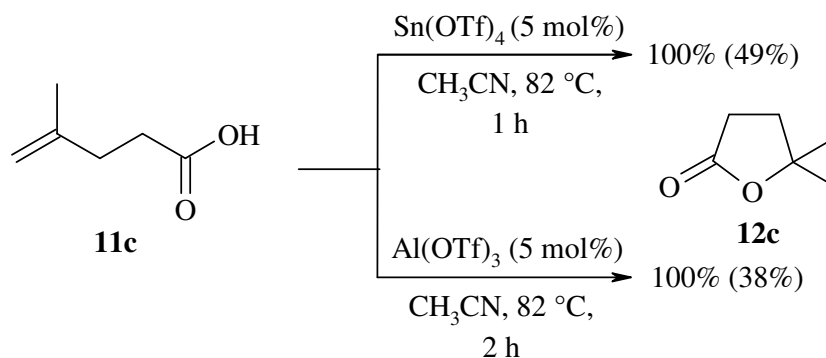
**Equation 82**

II.1.2. Cycloisomérisation d'acides γ,δ -insaturés catalysée par l'acide triflique et les triflates d'aluminium (III) ou d'étain (IV)

L'influence de la substitution de la double liaison a été examinée dans la cyclisation de divers acides carboxyliques γ,δ -insaturés. Dans un premier temps, la cyclisation d'acides comportant une double liaison disubstituée en position δ , tel que **11b**, a été effectuée dans le dichlorométhane à reflux en présence d'acide triflique (5 mol%), ainsi que dans l'acétonitrile à reflux avec 5% molaire de triflate d'étain. La δ -lactone **13b** attendue a été obtenue comme produit unique, issu de la cyclisation régiospécifique sur le carbone le plus substitué (Equation 83).

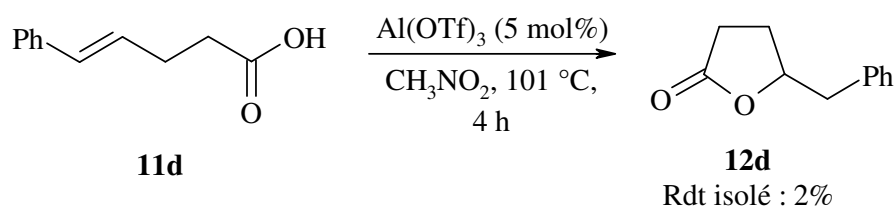
**Equation 83**

De façon similaire à l'acide **11b**, la cyclisation de l'acide **11c**, comportant une double liaison γ,δ substituée en position γ , a conduit à la formation d'un seul produit, la γ -lactone à 5 chaînons **12c** (Equation 84). La réaction a été réalisée en présence de 5% molaire de triflate d'étain et d'aluminium dans l'acétonitrile à reflux.



Equation 84

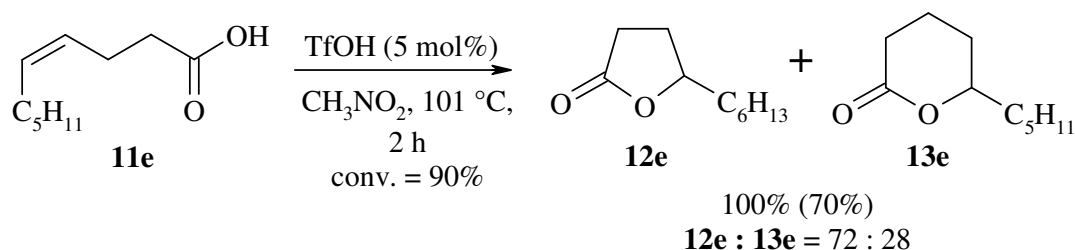
La réaction de cyclisation d'un acide γ,δ -insaturé monosubstitué en position δ a ensuite été examinée. Ainsi, la cyclisation de l'acide (*E*)-5-phényl-4-penténoïque **11d** a été réalisée dans le nitrométhane à reflux avec 5% molaire d' Al(OTf)_3 (Equation 85). Cette cyclisation a conduit à une très faible proportion de γ -lactone **12d**, la présence de δ -lactone attendue n'ayant pas été détectée. La structure de **12d** a été confirmée par l'analyse CG/SM dont le pic de base ($M^+ = 85$) correspond au squelette γ -lactoné et par la présence d'un pic de masse moléculaire 91 correspondant au fragment $[\text{PhCH}_2^+]$. Le faible rendement en produit isolé de la γ -lactone **12d** peut être expliqué par la polymérisation importante de la fonction styrénique. Ce résultat est en contraste avec celui obtenu dans la cyclisation de l'alcool insaturé analogue **1e** (pages 63 et 64) qui avait conduit à l'éther cyclique à 6 chaînons **3e** avec 58% de rendement.



Equation 85

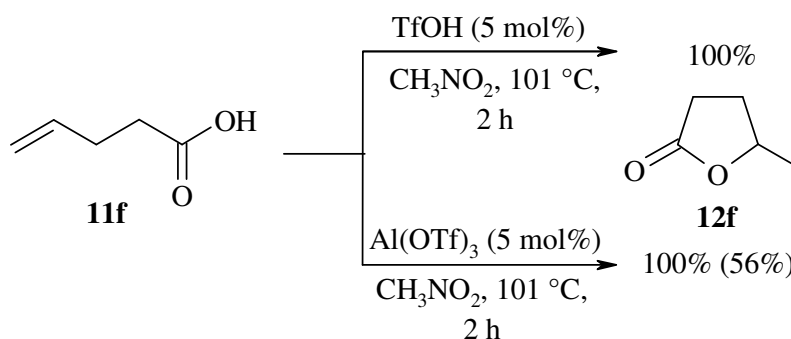
Par contre, la cyclisation de l'acide **11e**, comportant également une double liaison γ,δ , monosubstituée en position δ , a été effectuée dans le nitrométhane à reflux en présence de TfOH (5 mol%) (Equation 86). Dans ce cas, aucune polymérisation n'a eu lieu et un mélange de γ - et de δ -lactones substituées a été obtenu avec un rendement en produit isolé de 70%. La

réaction de cyclisation est régiosélective en faveur de la γ -lactone **12e** (72%), produit cinétiquement favorisé.



Equation 86

Enfin, comme dans le cas de **11a**, la possibilité de cycliser d'autres acides γ,δ -insaturés comportant une double liaison terminale a été examinée. La γ -valérolactone **12f** a été obtenue à partir de l'acide 4-penténoïque **11f** quantitativement en présence de TfOH (5 mol%) dans le nitrométhane à reflux (Equation 87). Cependant, la conversion de **11f** en présence de $\text{Al}(\text{OTf})_3$ (5 mol%) n'a pas été totale et a atteint 74% après 2h de réaction.



Equation 87

La volatilité des produits formés, ici encore, a rendu difficile leur isolement de façon quantitative. Afin de démontrer que ceci était dû à la volatilité des produits et non à la présence d'éventuels polymères, une courbe étalon de la γ -valérolactone a été établie en CG en présence d'un témoin interne, l'undécane (Figure 26).

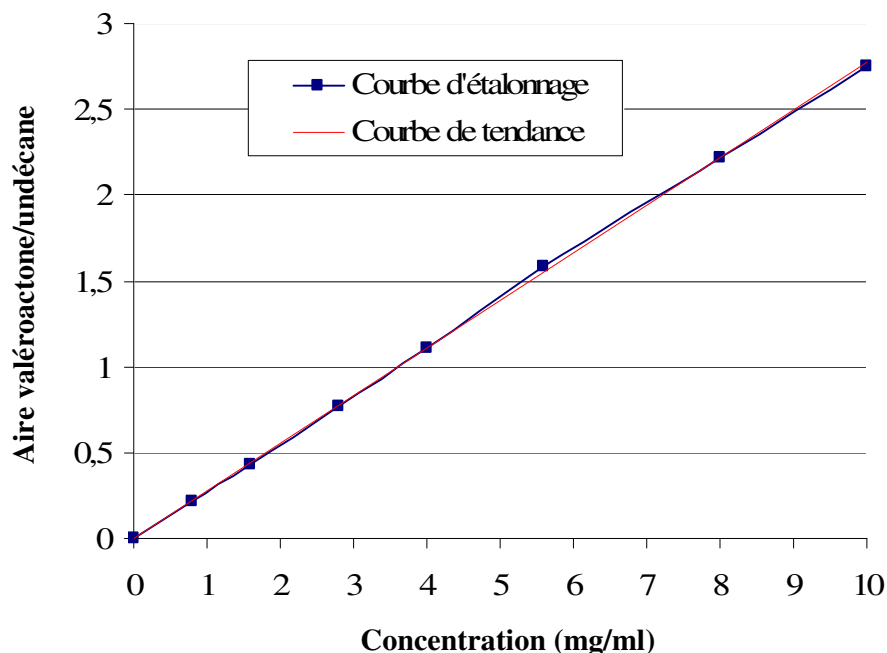


Figure 26 : Courbe étalon de la γ -valérolactone établie en CG en présence d'undécane

Le rapport de l'aire des pics de la valérolactone et de l'undécane est mesuré en CG en fonction des différentes concentrations des solutions préparées. A la fin de l'expérience réalisée dans le nitrométhane en présence de TfOH, la réaction est extraite et une solution de concentration théorique connue (5 mg/ml) est préparée en présence d'une quantité précise d'undécane, comme dans le cas des solutions étalons. Le rapport théorique entre l'aire du pic de la valérolactone et du pic de l'undécane attendue est de 1,38, nous avons obtenu pour la solution préparée à partir du brut réactionnel un rapport de 1,36. Le rendement en CG est alors quasi quantitatif (98%).

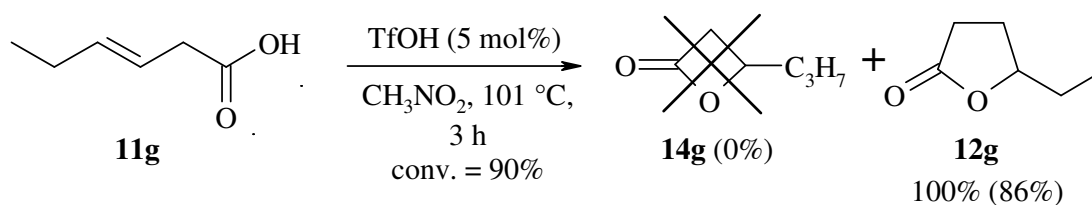
Ainsi, lorsque le brut réactionnel n'est pas soumis à l'évaporation du solvant sous vide, le rendement de la réaction est quantitatif.

II.2. Influence de la longueur de la chaîne de l'acide insaturé

Après avoir étudié l'influence de la substitution de la double liaison, nous avons examiné la possibilité de former des lactones de diverses tailles à partir d'acides insaturés possédant diverses longueurs de chaîne.

➤ Test de formation lactones à 4 chaînons :

A partir de l'acide (*E*)-3-hexénoïque **11g**, nous nous attendions à la formation d'un mélange de lactones à 4 et 5 chaînons (Equation 88). Cependant, la réaction est régiospécifique en faveur de la γ -caprolactone **12g**, aucune trace de lactone à 4 chaînons n'a été observée. En effet, comme nous avons pu le constater dans le cas de la cyclisation des alcools insaturés, la formation de cycle à 5 chaînons est beaucoup plus favorable que celle du cycle à 4.

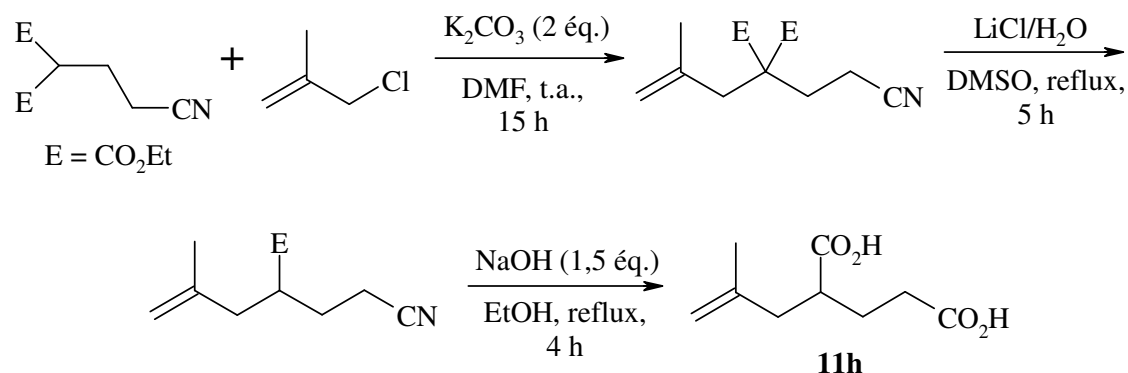


Equation 88

➤ Test de formation de lactones à 7 et 8 chaînons :

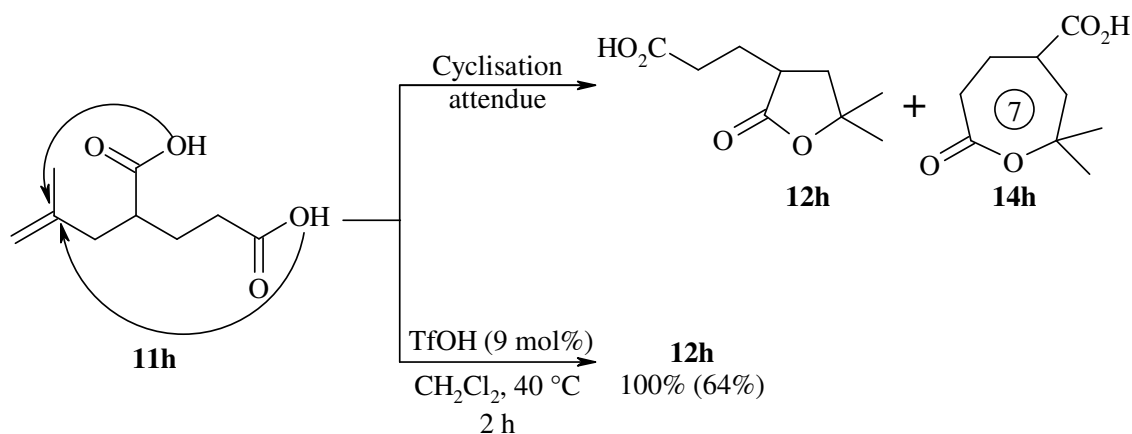
Après les quelques exemples de cyclisation réalisés à partir d'acides γ,δ -insaturés, nous avons envisagé la possibilité de former des cycles à 7 ou 8 chaînons à partir des acides insaturés correspondants.

Pour cela, la préparation de l'acide **11h** a été effectuée par allylation du 2-(2-cyanoéthyl)malonate de diéthyle en présence de carbonate de potassium dans le DMF, suivie d'une décarboxylation (Equation 89). L'ester ainsi obtenu a été ensuite saponifié pour conduire au diacide **11h**.



Equation 89

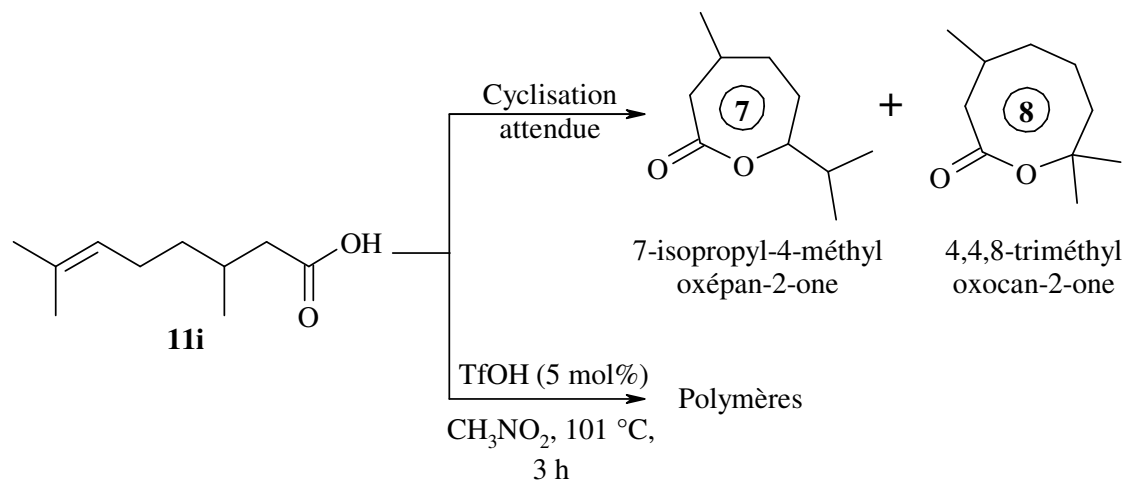
La cyclisation du composé **11h** devrait conduire à un mélange de lactones à 5 et à 7 chaînons (Equation 90). Pourtant, lors de cette cyclisation en présence de 5% molaire de TfOH dans le dichlorométhane à reflux, il y a eu uniquement formation de la γ -lactone **12h**, produit cinétiquement plus favorable que la lactone à 7 chaînons, après 2 h de réaction



Equation 90

N'ayant pas obtenu la lactone à 7 chaînons à cause de la compétition entre les deux cyclisations possibles, nous avons tenté de réaliser la cyclisation de l'acide citronellique **11i**. Cet acide insaturé pourrait conduire à la formation d'un mélange de lactones à 7 et 8 chaînons. Néanmoins, la cyclisation de **11i** réalisée en présence de TfOH (5 mol%) dans le nitrométhane à reflux a conduit à un mélange de polymères (Equation 91). Afin de favoriser la formation de tels macrocycles et d'éviter la polymérisation de l'acide, nous avons effectué l'expérience à haute dilution par l'ajout, à température ambiante, de 3 mmol d'acide **11i** dans 10 ml de $\text{ClCH}_2\text{CH}_2\text{Cl}$ goutte à goutte avec un débit de 0,8 ml/h dans 140 ml de $\text{ClCH}_2\text{CH}_2\text{Cl}$

contenant 5% molaire de TfOH. Dans ce cas, l'acide citronellique **11i** est récupéré en fin de réaction. Il paraît donc difficile d'obtenir directement des lactones à 7 ou 8 chaînons par la méthode de cycloisomérisation en milieu acide fort.

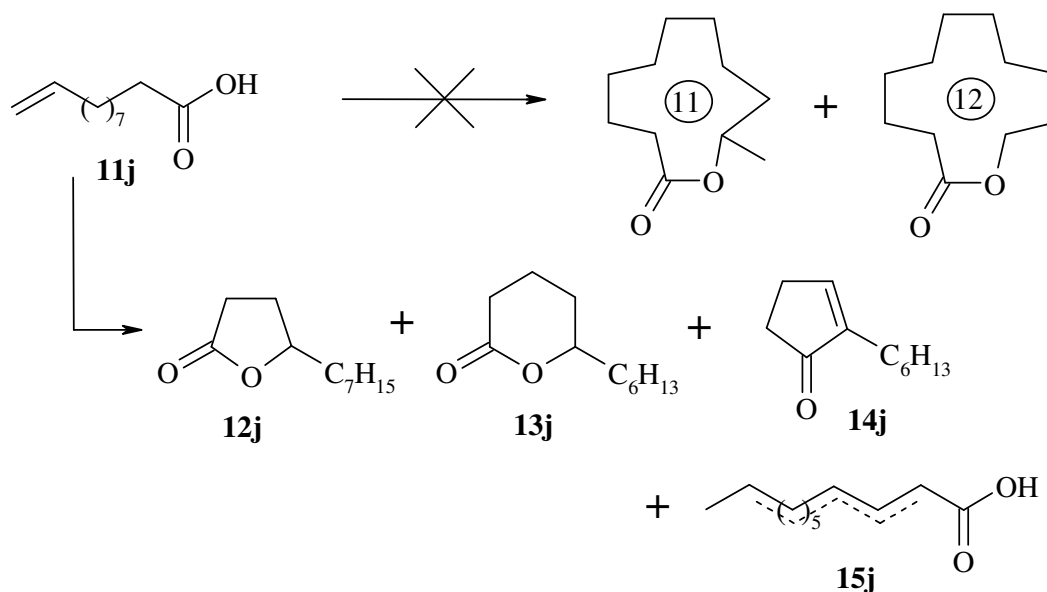


Equation 91

➤ Tests de préparation de macrolactones :

La préparation de macrolactones à 11 et 12 chaînons a été envisagée à partir de l'acide undécénoïque **11j**. En effet, les macrolactones constituent une famille de produits très utiles dans le domaine de la parfumerie pour leurs propriétés olfactives intéressantes, c'est le cas par exemples des muscs macrocycliques utilisés pour leur odeur musquée (Voir page 70).

Toutefois, l'étude de la cyclisation de **11j** nous a conduit à la formation d'un mélange de γ -undécalactone **12j** et de δ -undécalactone **13j** (Equation 92), les proportions dépendant des conditions réactionnelles (Tableau 11), sans que des macrolactones à 11 ou 12 chaînons aient été détectées. Ce même phénomène avait déjà été observé dans le cas de certains alcools ω -oléfiniques (pages 70 à 72). Pour expliquer ces résultats nous pouvons envisager une isomérisation de la double liaison le long de la chaîne carbonée suivie de l'attaque du groupement carboxyle. Cependant, nous avons également observé la formation en faible proportion de la cyclopenténone **14j** inattendue. L'obtention de ce produit peut être expliquée par la formation d'un cation acylium, qui subirait l'attaque de la double liaison isomérisée (Figure 27).



Equation 92

Tableau 11 : Tests de cyclisation de l'acide undécénoïque **11j** dans diverses conditions

Entrée	Conditions de la réaction	Conversion	Sélectivité ^a				Récupération en masse ^b
			12j	13j	14j	15j	
1	TfOH (5 mol%) CH ₃ NO ₂ , 101 °C, 4 h	100%	24%	9%	7%	60%	77%
2	TfOH (10 mol%) CH ₃ NO ₂ , 101 °C, 20 h	100%	39%	22%	7%	32%	82%
3	Sn(OTf) ₄ (5 mol%) CH ₃ NO ₂ , 101 °C, 26 h	100%	12%	6%	<1%	80%	86%
4	TfOH (5 mol%) Sans solvant, 100°C, 20 h	100%	95%	5%	-	-	30%

^a Calculée par analyse CG et par R.M.N.^b Récupération en masse du mélange de produits **12j** à **14j** non séparés.

En présence de 5% molaire d'acide triflique ou de triflate d'étain dans le nitrométhane à reflux, le produit majoritaire obtenu, **15j**, est un mélange d'acides insaturés qui provient de l'isomérisation de la double liaison le long de la chaîne aliphatique (Entrées 1 et 3). La γ -undecalactone est formé préférentiellement, et nous observons une faible proportion de produit **14j**. La cyclisation de **11j** dans le nitrométhane à reflux par l'utilisation d'une quantité plus importante de TfOH (10 mol%) permet d'augmenter la sélectivité des γ - et δ -

undécalactones, **12j** et **13j**, diminuant ainsi la proportion d'acides isomérisés **15j** (Entrée 2). Lorsque la cyclisation de **11j** est réalisée sans solvant avec 5% molaire de TfOH, le produit majoritaire formé est la γ -undécalactone **12j** avec une proportion de 95% (Entrée 4). Dans ce cas, la présence d'acides issus de l'isomérisation de la double liaison n'est pas observée. Toutefois, la masse récupérée est assez faible, ce qui est sans doute dû à la polymérisation de l'acide undécénoïque **11j** lorsque la réaction est menée sans solvant.

La figure 27 ci-dessous illustre une hypothèse quant à la formation du produit **14j** inattendu, à partir du mélange d'acides isomérisés **15j**, puisqu'il semblerait qu'il y ait d'abord isomérisation de la double liaison le long de la chaîne aliphatique de **11j**.

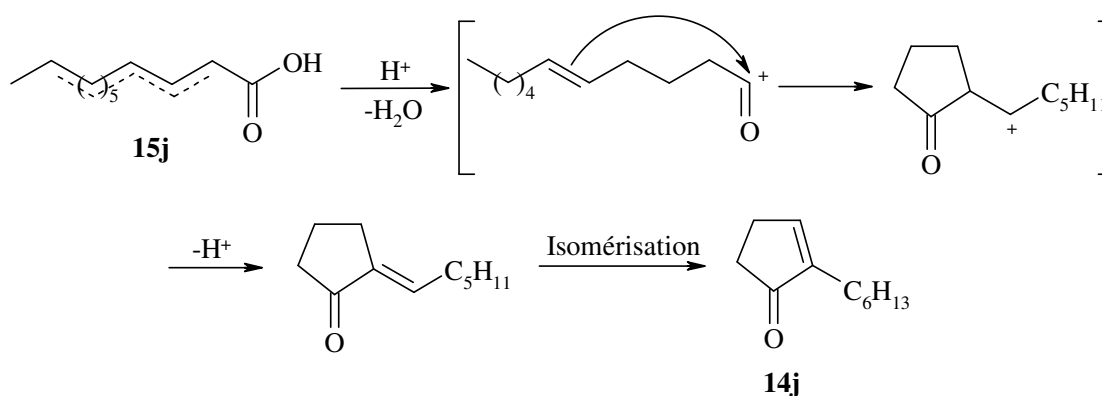
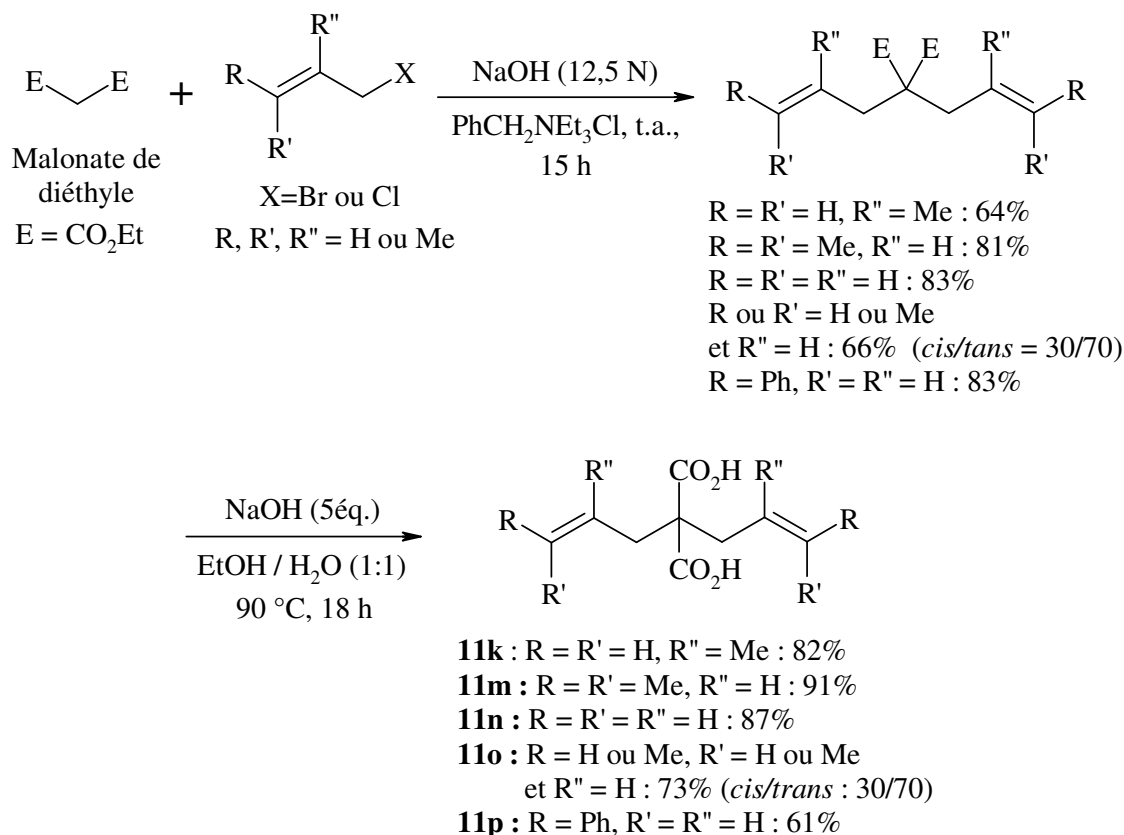


Figure 27

II.3. Synthèse de spirolactones

II.3.1. Préparation de diacides diallylés

La synthèse des diesters diallylés diversement substitués a été réalisée à partir du malonate de diéthyle et d'halogénures d'allyle substitués en présence d'un catalyseur de transfert de phase, le chlorure de benzyltriéthylamonium, en milieu basique (Equation 93). La saponification de des esters a ensuite été réalisée en milieu basique dans un mélange éthanol/eau à 90 °C.¹⁹¹ Les diacides **11k-11p** ont été obtenus avec des rendements allant de 61% à 91%. L'analyse par R.M.N. du 1H et du ^{13}C nous a permis de confirmer la formation de diacides, en effet, la présence de produit décarboxylé n'a pas été observée.



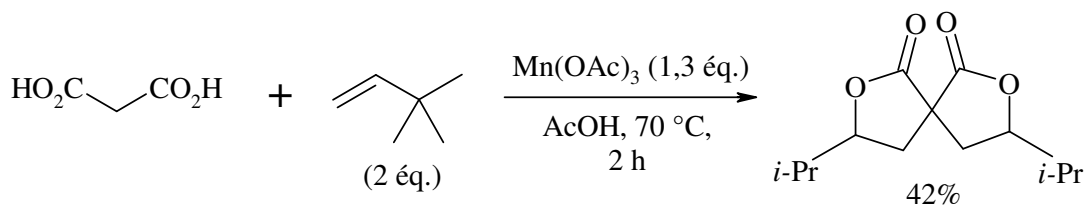
Equation 93

II.3.2. Cyclisation de diacides diallylés en présence d'acide triflique et de triflate d'aluminium

Certains composés comportant le squelette spirodilactone ont montré une activité sur le système nerveux centrale de souris et de rats agissant comme sédatifs, ou pour d'autres comme tranquillisant.¹⁹²

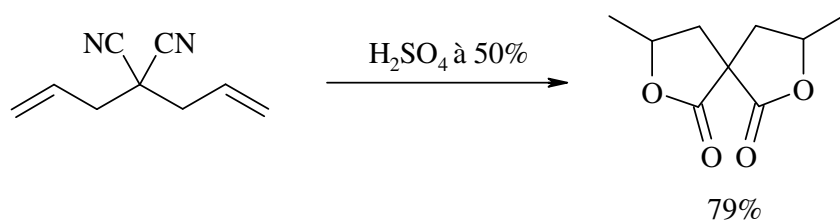
La synthèse de 2,7-dioxaspiro[4,4]nonane-1,6-dione ou de 2,8-dioxaspiro[5,5]undécane-1,7-dione substitués la plus communément décrite est réalisée en présence d'acétate de manganèse (III) et d'acide acétique à partir de l'acide malonique ou des esters correspondants et d'un alcène substitué (Equation 94).¹⁹³⁻¹⁹⁵ En effet, l'acétate de manganèse(III) est l'un des oxydants métalliques les plus utilisés pour les réactions de cyclisation radicalaire. Les composés 1,3-dicarbonylés, tels que l'acide malonique, sont facilement oxydés en radicaux 1,3-dicarbonylés correspondants en présence de ce complexe. Ces radicaux attaquent les

alcènes, et la cyclisation oxydante permet l'obtention des composés spirocycliques correspondants.



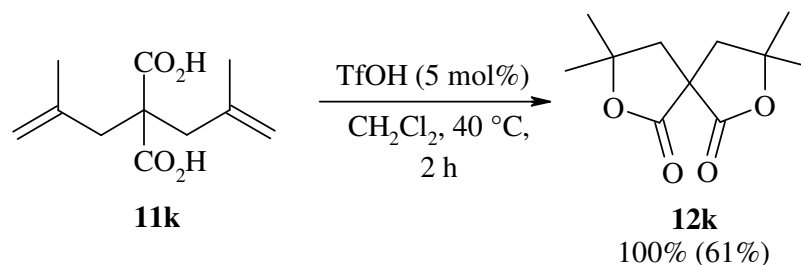
Equation 94

Cependant, aucune méthode de cyclisation catalytique de diacides diallylés n'a été développée jusqu'à présent en milieu acide. Le seul exemple décrit en milieu acide concerne la cyclisation de nitriles oléfiniques en présence d'un excès d'acide sulfurique à 50% (Equation 95).¹⁹⁶



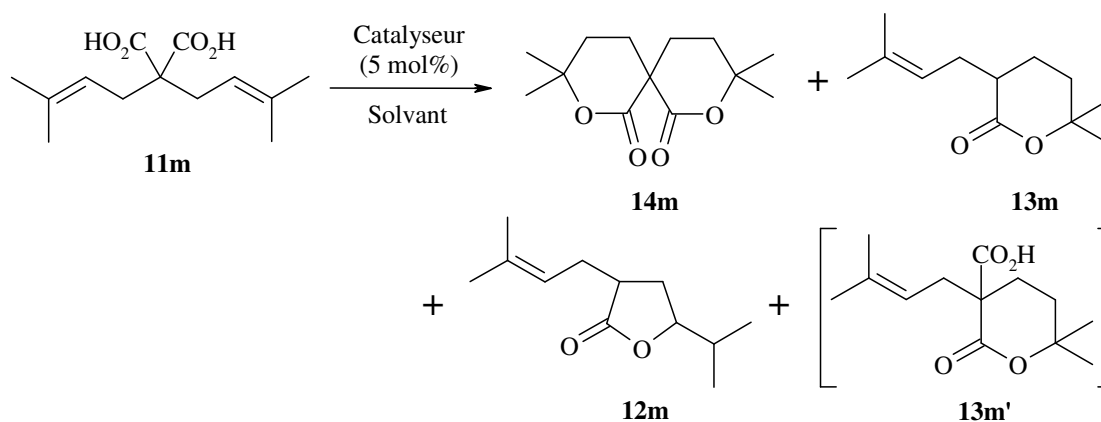
Equation 95

La cyclisation de diacides homodiallyliques γ - ou δ -disubstitués tels que **11k** ou **11m** a tout d'abord été étudiée en présence de 5% molaire d'acide triflique ou de triflate d'aluminium. Ainsi, la spirodilactone **12k** a été obtenue par cyclisation catalysée par de l'acide triflique (5 mol%) du diacide **11k**, avec un rendement en produit isolé de 61% (Equation 96). Comme dans le cas du monoacide homoallylique (Equation 84, page 98) analogue **11c**, la réaction a été régiospécifique en faveur du dérivé bistétrahydrofuranique issu de la cyclisation de l'acide carboxylique sur le carbone le plus substitué.



Equation 96

En revanche, dans les mêmes conditions, la cyclisation du diacide **11m** comportant deux doubles liaisons homoallyliques δ -disubstituées a conduit à un mélange de produits dépendant des conditions réactionnelles (Equation 97). Le produit attendu de la double cycloisomérisation de **11m** était la spirodilactone **14m**, en accord avec la cyclisation du groupement carboxyle sur le carbocation le plus substitué pour former un cycle à 6 chaînons. D'autre part, le monoacide analogue **11b** (Equation 83, page 97) avait conduit exclusivement à la δ -lactone **13b** attendue.



Equation 97

Les résultats obtenus ici ont été différents de ceux attendus, et ils sont résumés dans le tableau 12. Lorsque la cyclisation du diacide **11m** a été réalisée dans le dichlorométhane à 40 °C en présence d'acide triflique ou de triflate d'aluminium (5 mol%), la conversion de **11m** a été totale mais la formation de la spirodilactone attendue **14m** n'a été que d'environ 20% (Entrées 1 et 2). Le produit majoritaire, dans ces deux cas, a été la δ -lactone **13m**. Cette lactone serait issue de la décarboxylation soit du diacide **11m** de départ, soit de la δ -lactone intermédiaire formée **13m'**.

Tableau 12 : Sélectivité des produits **12m**, **13m** et **14m** dans la cyclisation du diacide **11m** en présence de TfOH ou d'Al(OTf)₃ (5 mol%)

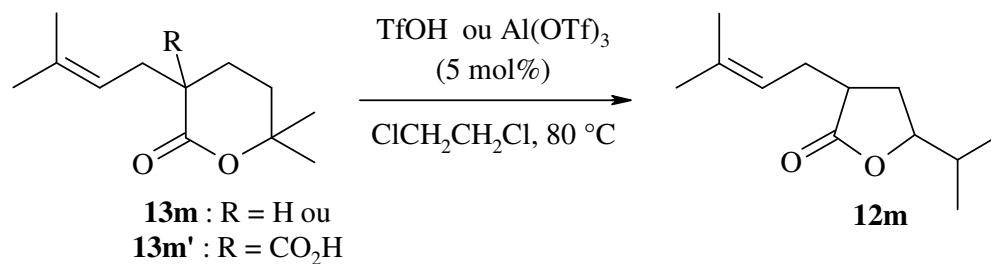
Entrée	Conditions de la réaction	Temps	Conversion	Sélectivité ^a			Récupération en masse ^b
				12m	13m	14m	
1	TfOH (5 mol%) CH ₂ Cl ₂ , 40 °C	4 h	100%	-	82%	18%	89%
2	Al(OTf) ₃ (5 mol%) CH ₂ Cl ₂ , 40 °C	4 h	100%	-	77%	23%	73%
3	TfOH (5 mol%) ClCH ₂ CH ₂ Cl, 84 °C	8 h	100%	20%	70%	10%	83%
4	Al(OTf) ₃ (5 mol%) ClCH ₂ CH ₂ Cl, 84 °C	24 h	100%	100%	-	-	40%

a) Calculée par CG puis par R.M.N. du ¹H.b) Récupération en masse du mélange de produits **12m**, **13m** et **14m** non séparés.

Dans les réactions de **11m** menées à 84 °C dans le dichloroéthane et dans des conditions comparables (entrées 3 et 4), nous avons obtenu la lactone **13m** comme produit majoritaire avec de faible proportion de la spirodilactone **14m** et un produit inattendu dont la structure a été attribuée à la lactone **12m**.

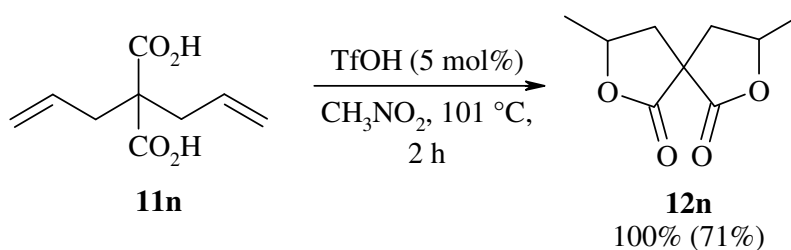
Le suivi de la réaction par chromatographie en phase gazeuse nous a permis de constater qu'il y avait tout d'abord formation de la δ-lactone **13m** (ou **13m'** car il y a décarboxylation lors de l'analyse par CG) qui ensuite était réarrangée en γ-lactone **12m** (Equation 98).

En présence de 5% molaire de Al(OTf)₃ et au bout de 24h, la lactone **12m** a été obtenue de façon régiospécifique avec un rendement en produit isolé de 40%.

**Equation 98**

Les conditions réactionnelles nous ont permis de contrôler la sélectivité de la cyclisation du diacide **11m** en présence de TfOH ou d'Al(OTf)₃ (5 mol%). A savoir que, dans le dichlorométhane à reflux, le produit majoritaire obtenu est la δ -lactone décarboxylée **13m**. En revanche, la γ -lactone **12m** a été obtenue sélectivement dans le dichloroéthane à reflux. Pour tenter d'expliquer ce réarrangement, la cyclisation de divers substrats de type acides maloniques monoallylés a été examinée dans la partie suivante (partie II.4).

La cyclisation du diacide **11n** en présence de 5% molaire d'acide triflique a conduit à la spirodilactone **12n** attendue dans le nitrométhane à reflux (Equation 99). Ce composé est présent sous la forme d'un mélange de diastéréoisomères dont certains signaux sont distincts sur le spectre R.M.N. du ¹H ainsi que du ¹³C.



Equation 99

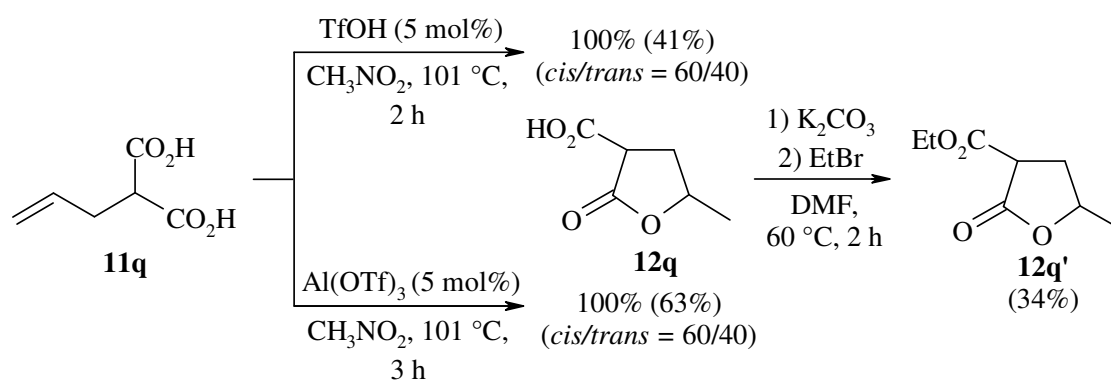
Par manque de temps, la cyclisation des diacides **11o** et **11p** avec le système catalytique mis au point n'a pas été développée et sera réalisée ultérieurement.

II.4. Cyclisation d'acides maloniques monoallylés

Une série d'acides carboxyliques γ,δ -insaturés diversement substitués, tels **11a-11f** (pages 92 à 99) avait été cyclisée, à l'aide de TfOH ou Al(OTf)₃ en quantités catalytiques, pour conduire aux lactones à 5 ou 6 chaînons attendues selon la substitution présente sur la double liaison. Dans toutes ces cyclisations, un éventuel réarrangement des δ -lactones en γ -lactones n'avait jamais été observé. Le réarrangement de **13m** (ou **13m'**) en **12m** nous a amené à examiner la possibilité de former des lactones à partir de diacides-1,3 γ,δ -insaturés, afin de déterminer s'il y avait également décarboxylation comme dans le cas de **11m**, et un éventuel réarrangement de la δ -lactone en γ -lactone en relation avec cette décarboxylation.

La cyclisation de l'acide de 2-allylmalonique **11q** a été étudiée en présence d'acide triflique et de triflate d'aluminium à 5% molaire. La γ -lactone correspondante **12q** a été obtenue, comme attendu, dans le nitrométhane à reflux après 1,5 h de réaction sous la forme d'un mélange de diastéréoisomères en proportion 60/40 (Equation 100). La fonction acide carboxylique en α du groupement ester de la lactone **12q** a été estérifiée en présence de carbonate de potassium et de bromure d'éthyle dans le DMF, pour conduire à **12q'** avec un excès diastéréoisomérique de 20%.

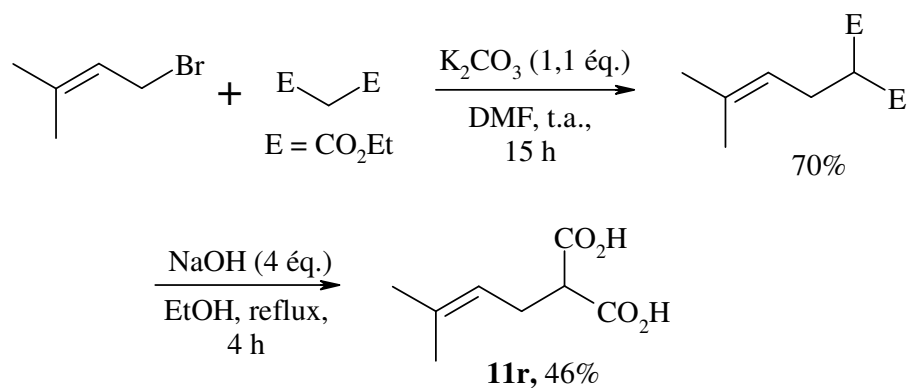
L'attribution des composés *cis* et *trans* a été réalisée par l'analyse R.M.N. bidimensionnelle de corrélation ^1H - ^1H (NOESY) et a montré que l'isomère *cis* était majoritaire.



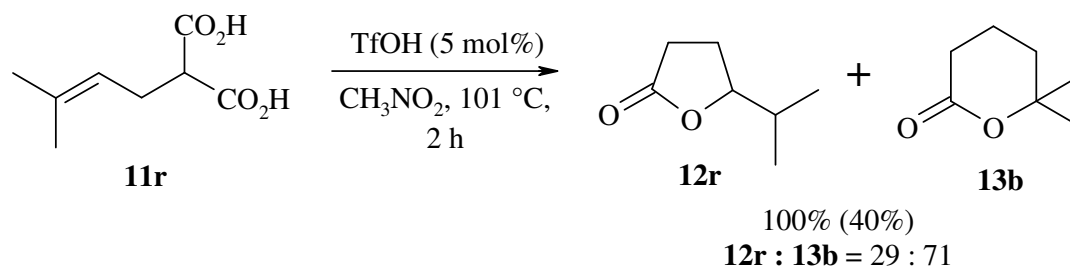
Equation 100

Dans le cas de la cyclisation de **11q**, même au reflux du nitrométhane, nous n'avons pas observé de décarboxylation importante, car la lactone décarboxylée correspondante **12f** (page 99) n'a pas été obtenue.

Le diacide **11r**, analogue à **11m** monoallylé, a été préparé à partir du malonate de diéthyle et du bromure de prényle, pour conduire dans un premier temps au diester monoallylé correspondant avec un rendement en produit isolé de 40% (Equation 101). La saponification de ce diester en présence de soude dans l'éthanol a permis l'obtention du diacide **11r** avec un rendement isolé de 46%.

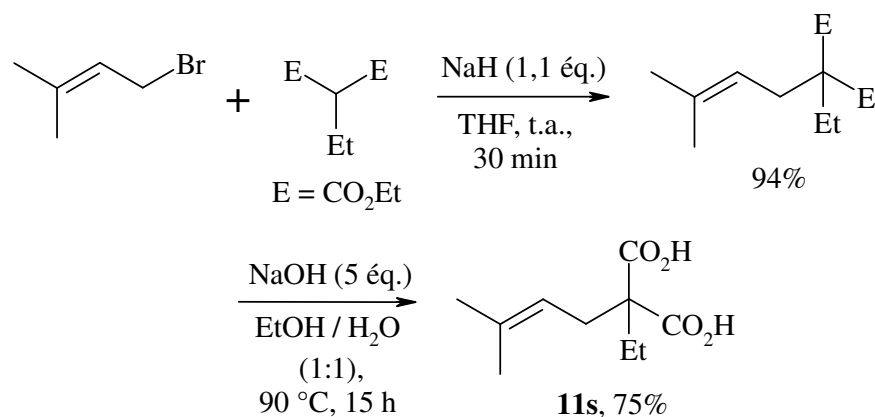


Pour la cyclisation de diacide **11r**, nous nous attendions à la formation de la δ -lactone issue de la cyclisation de l'acide sur le carbone le plus substitué de la double liaison. Cependant, après 2 h de réaction et en présence de 5% molaire de TfOH, la formation d'un mélange de γ -lactone **12r** et de δ -lactone **13b** décarboxylées, dans des proportions 29/71, a été observée (Equation 102). Nous pouvons supposer que, comme dans le cas de la cyclisation du diacide **11m**, **13m**, il y a également eu ici un réarrangement partiel de la δ -lactone **13b**, avant ou après décarboxylation, en γ -lactone **12r**.



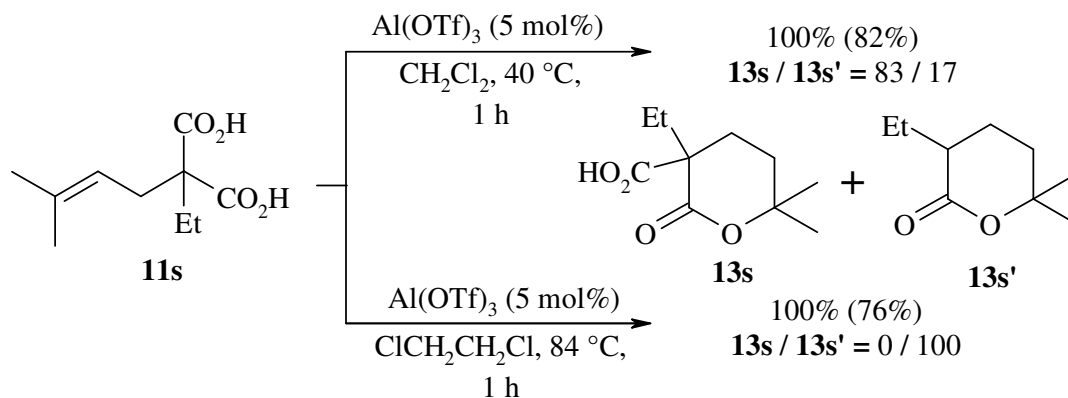
Ces résultats semblent montrer que le réarrangement de la δ -lactone en γ -lactone est favorisée par la présence de la fonction acide carboxylique en position 2.

Afin d'étudier le phénomène de décarboxylation et de réarrangement de δ -lactone en γ -lactone, nous avons examiné la cyclisation d'un acide malonique **11s** disubstitué en position α par un groupement allylique et éthyle. Ce diacide a été préparé tout d'abord par allylation de l'éthylmalonate de diéthyle en présence de NaH dans le THF pour conduire au diester correspondant avec un rendement de 94%. Le diester obtenu a ensuite été saponifié pour conduire au diacide attendu **11s** avec un rendement isolé de 75% (Equation 103).

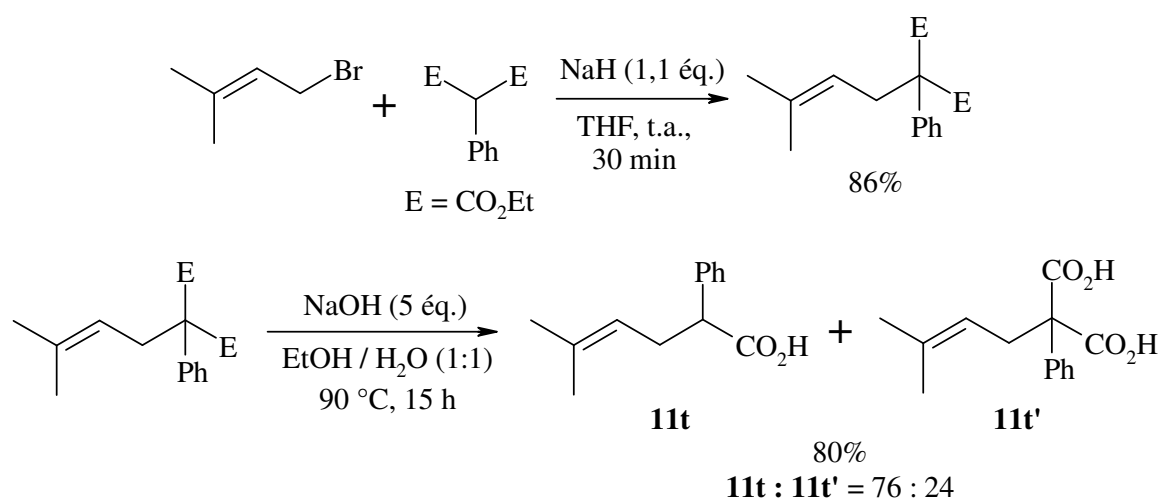
**Equation 103**

La cyclisation du diacide **11s** a été réalisée en présence de triflate d'aluminium (5 mol%) dans le dichlorométhane et le dichloroéthane à reflux. Nous avons obtenu uniquement deux δ -lactones **13s** et **13s'**, la première possédant un groupement acide carboxylique en position 2 et la seconde étant l'analogue décarboxylé. Les proportions entre les deux lactones obtenues dépendent des conditions réactionnelles (Equation 104).

Dans le dichlorométhane à reflux, la cyclisation du diacide **11s** a conduit en CG à seulement 17% de lactone décarboxylée **13s'**, soit 87% de lactone **13s**. Par contre, la cyclisation de **11s** menée dans le dichloroéthane à reflux a conduit à une sélectivité inversée. En effet, la réaction a été spécifique en faveur de la lactone décarboxylée **13s'**, obtenue avec un rendement en produit isolé de 76% après seulement 1 h de réaction.

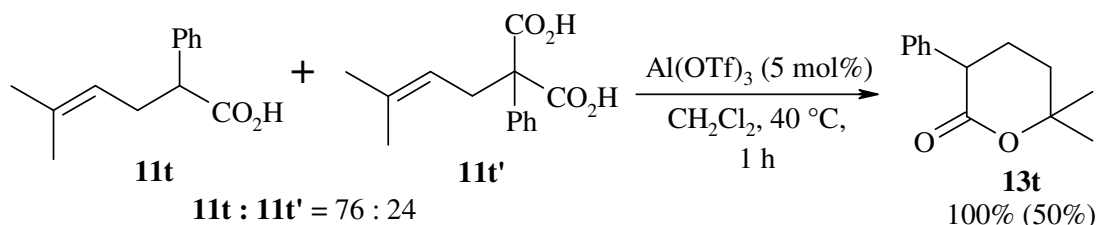
**Equation 104**

Dans le cas de la cycloisomérisation de **11s**, les δ -lactones **13s** et **13s'** n'ont pas subi de réarrangement en γ -lactones, comme il l'avait été précédemment observé pour **11m** ou **11r**. Le composé **11m** était également disubstitué en α des groupements acides (comme **11s**). Nous avons voulu déterminer si ce réarrangement dépendait de la nature du substituant en α du diacide. Pour cela, nous avons préparé le diacide **11t'** possédant un substituant allylique et un phényle en α des groupements acides carboxyliques. L'allylation du phénylmalonate de diéthyle par le bromure de prényle en présence de NaH dans le THF a conduit au dérivé allylé avec un rendement de 86% (Equation 105). Cependant, la réaction de saponification du diester en présence de soude dans de l'éthanol aqueux à 90 °C nous a conduit à un mélange de mono- et de diacide, **11t** et **11t'** dans des proportions 76/24, avec une rendement de 80%.



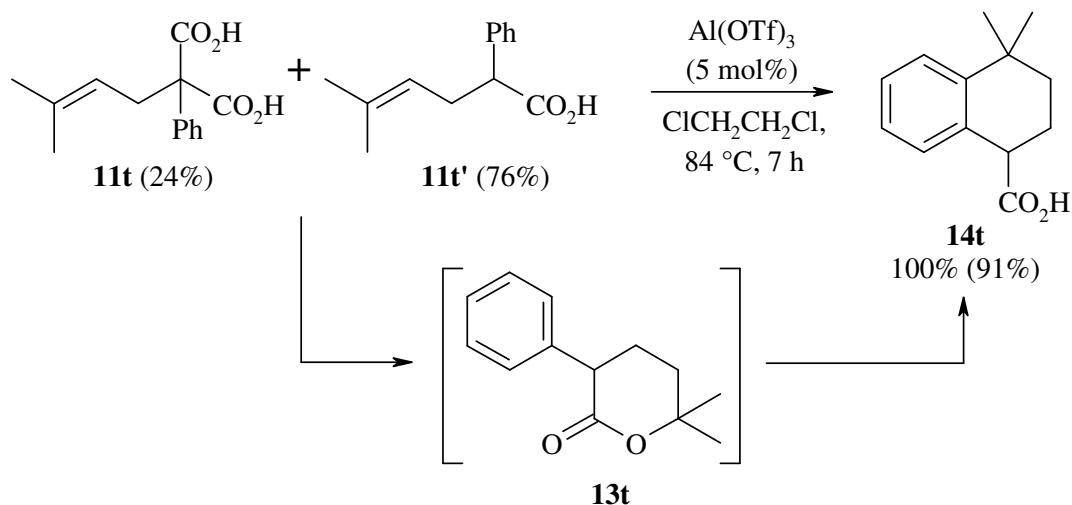
Equation 105

La cyclisation du mélange de mono- et de diacide **11t** et **11t'** a été réalisée en présence de triflate d'aluminium à 5% molaire. Dans le dichlorométhane à reflux, la δ -lactone **13t** a été obtenue exclusivement, aucune trace de δ -lactone comportant la fonction acide carboxylique n'a été observée (Equation 106). Le diacide **11t'** a par conséquent subi une décarboxylation avant ou après cyclisation. De plus, le réarrangement de la δ -lactone **13t** en γ -lactone n'a pas eu lieu dans ce cas.



Par contre, si la cyclisation du mélange de **11t** et **11t'** en présence de 5% molaire d' $\text{Al}(\text{OTf})_3$ a lieu dans le dichloroéthane à reflux, la réaction conduit à la formation de l'acide carboxylique **14t** avec un rendement quantitatif (Equation 107). L'évolution de la réaction a été suivie par chromatographie en phase gazeuse et nous a indiqué qu'il y avait tout d'abord formation de la lactone **13t** qui s'est ensuite réarrangée en acide carboxylique **14t**.

Pour confirmer le réarrangement de **13t** en **14t**, la lactone **13t** isolée a été mise en solution dans le dichloroéthane à reflux en présence de 5% molaire de $\text{Al}(\text{OTf})_3$. Après 6 h de réaction, **13t** a été converti en acide carboxylique **14t**, obtenu avec un rendement en produit isolé de 64%.



Nous pouvons proposer un mécanisme quant au réarrangement probable de la δ -lactone **13t** en **14t** (Figure 28). Il y a sans doute ouverture de la lactone **13t** en présence de $\text{Al}(\text{OTf})_3$ pour conduire à une espèce intermédiaire comportant un carbocation tertiaire. L'attaque du noyau benzénique sur ce carbocation conduit, après aromatisation, à l'acide carboxylique **14t**.

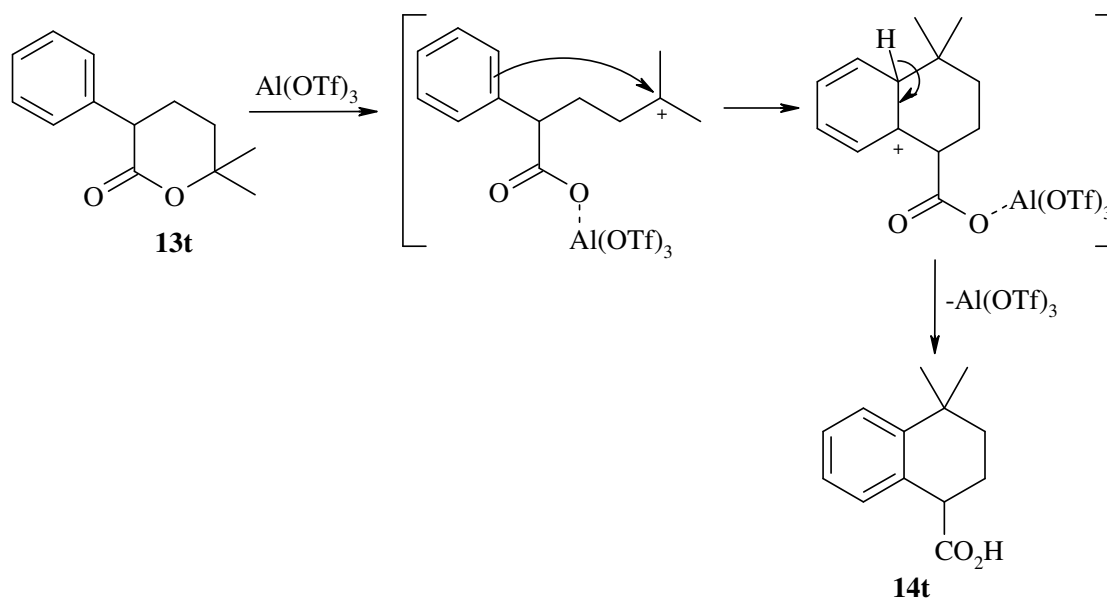
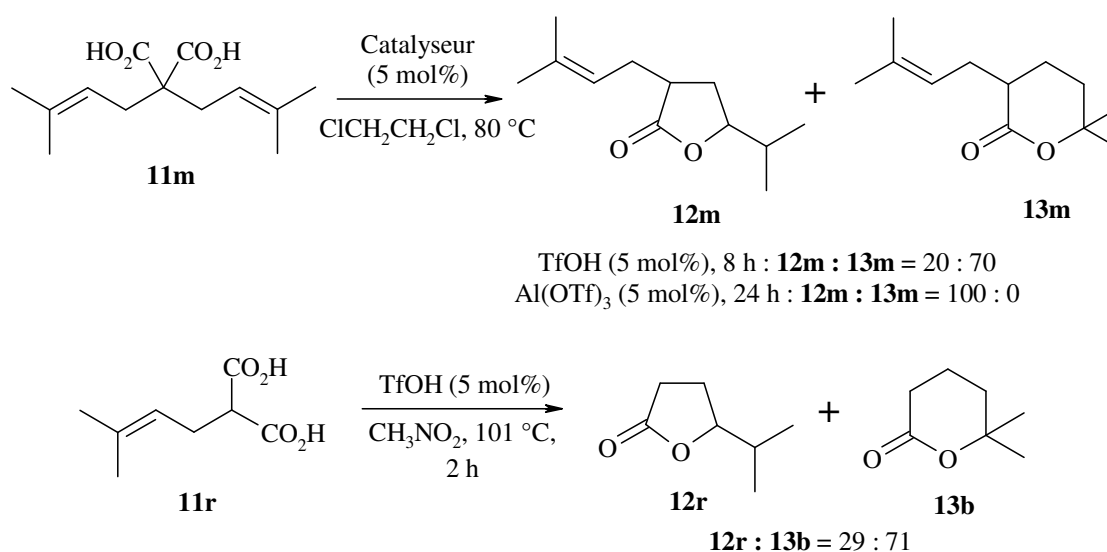


Figure 28 : Mécanisme proposé pour la formation de l'acide carboxylique **14t**

Concernant la décarboxylation des diacides, nous pouvons constater qu'elle s'opère dès que la température de la réaction est augmentée, c'est-à-dire dans le dichloroéthane ou le nitrométhane à reflux (sauf pour le composé **11t**).

Rappelons que le réarrangement de la δ -lactone en γ -lactone n'a été observé que dans les cas de la cyclisation des diacides **11m** et **11r** (Equation 108).



Equation 108

Toutefois, nous ne pouvons pas affirmer que ce réarrangement ait lieu à partir de la δ -lactone décarboxylée ou non. Pour cela, des expériences supplémentaires devront être réalisées, notamment l'étude de la réaction de la δ -lactone décarboxylée **13m** ou **13b** dans le dichloroéthane ou le nitrométhane à reflux en présence de TfOH ou de $\text{Al}(\text{OTf})_3$ pour peut être observer le réarrangement en γ -lactone correspondante.

Concernant la cyclisation du mélange de mono- et diacide **11t** et **11t'** dans le dichloroéthane à reflux, nous avons pu mettre en évidence le réarrangement de la δ -lactone **13t** en un acide carboxylique **14t**.

Le système catalytique mis au point concernant la cyclisation des alcools insaturés a pu être appliqué à celle des acides analogues insaturés, diversement substitués. Les résultats concernant la cyclisation des acides insaturés en présence d'acide triflique ont pu récemment être valorisés par la publication d'un article.¹⁹⁷ Cette réaction a également été réalisée en présence de triflates d'aluminium et d'étain à 5% molaire conduisant ainsi à des lactones substituées avec de bons rendements.

Nous avons également pu observé dans le cas de la cyclisation d'un acide ω -insaturé, l'acide undécénoïque, l'isomérisation de la double liaison suivie de la cyclisation en γ et δ -lactones correspondantes, ainsi que la formation minoritaire et inattendue d'une cyclopenténone substituée.

*La synthèse de spirodilactones à 5 chaînons a été réalisée à partir des diacides bis(insaturés) correspondants. Toutefois, nous avons observé un certain réarrangement de δ -lactones (décarboxylées ou non) en γ -lactones analogues dont le mécanisme reste encore à élucider. Le réarrangement d'une δ -lactone comportant un groupement phényle en position 3, **13t**, en un acide carboxylique, **14t**, a également été observé.*

D. ETUDE MECANISTIQUE

Le mécanisme de cyclisation d'alcools et d'acides insaturés en milieu protique est relativement bien connu. En effet, ce mécanisme passe par un intermédiaire cationique issu de la protonation de la double liaison suivie de l'attaque du groupement hydroxyle ou carboxyle sur celui-ci (Figure 29).

Néanmoins, le mécanisme réactionnel quant à la cycloisomérisation d'alcools et d'acides insaturés en présence d'acides de Lewis, notamment de triflates métalliques, n'a jamais été décrit, à notre connaissance, dans la littérature.

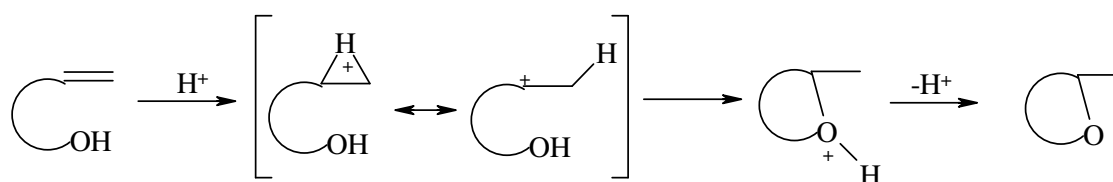


Figure 29

Dans ce chapitre, nous avons tout d'abord examiné la cyclisation d'un alcool partiellement deutéré en présence de triflate d'aluminium.

Dans un deuxième temps, la sélectivité et la cinétique de la cyclisation d'alcools diversement substitués ont été étudiées par comparaison avec le mécanisme connu en milieu protique.

Afin de déterminer s'il y avait complexation du triflate métallique à la double liaison, la cyclisation d'un substrat 1,6-diénique ne comportant pas de fonction hydroxyle et l'étude de la complexation d'un alcool à $\text{Al}(\text{OTf})_3$ par R.M.N. ont été examinées.

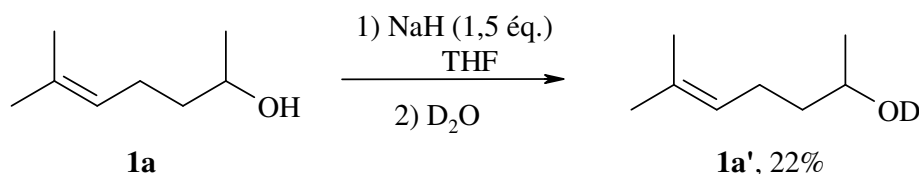
Enfin, des calculs théoriques semi-empiriques (AM1) ont été réalisés à partir de trois alcools insaturés diversement substitués.

Ces diverses études nous ont ainsi permis de proposer un mécanisme concernant la cycloisomérisation d'alcools insaturés en présence de triflates métalliques.

I. Cyclisation du 2-méthyl-5-heptèn-2-ol deutéré

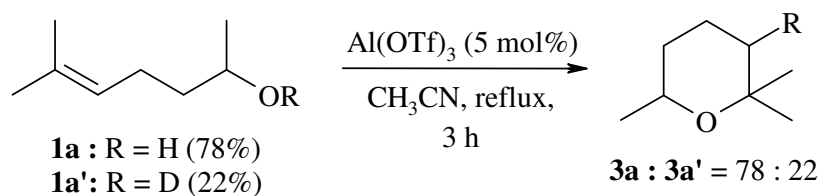
Dans cette étude, la préparation d'un alcool deutéré a été envisagée afin d'étudier la cyclisation d'un alcool insaturé en présence d'un triflate métallique.

En présence d'hydruure de sodium (NaH) dans le THF, le 6-méthyl-5-heptèn-2-ol **1a** a été partiellement deutéré par hydrolyse avec de l'oxyde de deutérium (D₂O) (Equation 109).



Equation 109

L'analyse CG/SM nous a révélé que l'alcool **1a** a été partiellement deutéré (22%). Le mélange d'alcool deutéré **1a'** (22%) et non deutéré **1a** (78%) a été cyclisé en présence de triflate d'aluminium dans l'acétonitrile à reflux (Equation 110).



Equation 110

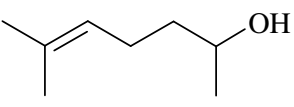
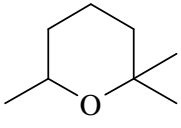
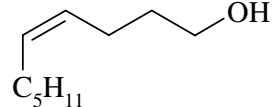
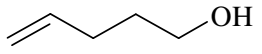
Le produit cyclisé a été analysé par CG/SM et la même proportion de produit deutéré **3a'** et non deutéré **3a** est retrouvé en fin de réaction.

Cette étude nous indique que cette réaction est une cycloisomérisation dans laquelle le deutérium de l'alcool est retrouvé dans le produit cyclisé en fin de réaction.

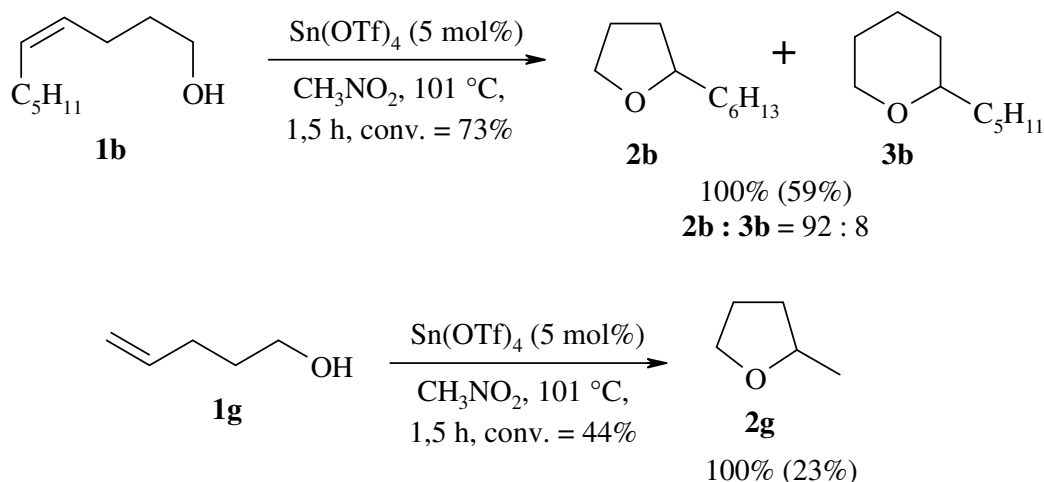
II. Influence de la substitution de la double liaison sur la cinétique et la sélectivité de la réaction

Dans le chapitre B (partie III.1, pages 60 à 65), nous avons étudié l'influence de la substitution de la double liaison pour divers d'alcools insaturés. Le tableau 13 résume la cyclisation de trois types d'alcools insaturés comportant une double liaison mono-, di- ou trisubstituée. Seul la cyclisation de l'alcool **1a**, comportant une double liaison trisubstituée, conduit au produit de cyclisation désiré **3a** dans l'acétonitrile à reflux en présence de 5% molaire de $\text{Al}(\text{OTf})_3$. En effet, lorsque la double liaison est mono- ou disubstituée, comme pour les alcools **1b** ou **1g**, la cyclisation n'a pas lieu dans ces conditions.

Tableau 13 : Cyclisation réalisée dans CH_3CN à reflux en présence de $\text{Al}(\text{OTf})_3$ (5 mol%)

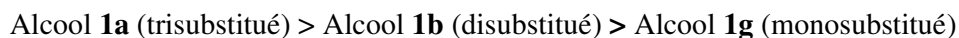
Alcool	Temps	Conversion	Produit	% Rdt CG (% Rdt isolé)
 1a	1 h	100%	 3a	100 (52)
 1b	9 h	0%	-	-
 1g	9 h	0%	-	-

En revanche, la cyclisation des alcools **1b** et **1g** est efficace dans le nitrométhane à reflux, avec une conversion plus importante dans le cas de l'alcool **1b** comportant une double liaison disubstituée (Equation 111).



Equation 111

L'ordre de réactivité des alcools insaturés en présence d'une quantité catalytique de Sn(OTf)_4 ou de Al(OTf)_3 peut ainsi être établi en fonction de la substitution de la double liaison, de la plus substituée à la moins substituée :



Concernant la sélectivité de la cyclisation en présence de triflate métallique, nous pouvons remarquer la formation d'un seul produit dans le cas des alcools **1a** et **1g** issu de l'attaque du groupement hydroxyle sur le carbone le plus substitué. Quant à l'alcool **1b** comportant une double liaison 1,2-disubstituée, sa cyclisation permet l'obtention d'un mélange de dérivés tétrahydrofuranique et tétrahydropyranique, avec la formation préférentielle du produit tétrahydrofurane **2b**.

La sélectivité de cette cyclisation indique que le mécanisme devrait être similaire à celui de la cyclisation d'alcools insaturés en milieu protique (Figure 30). En effet, ce mécanisme fait intervenir une espèce cationique intermédiaire issue de la complexation du métal à la double liaison. L'attaque du groupement hydroxyle sur le carbocation le plus substitué a ensuite lieu, puis il y a échange de H^+ avec M^+ .

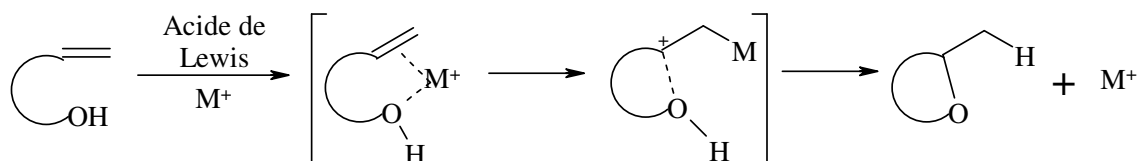


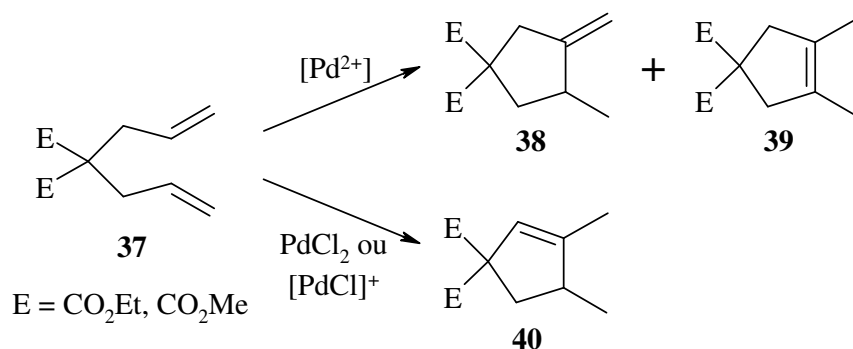
Figure 30

Les résultats expérimentaux obtenus concernant la régiosélectivité et la cinétique de la réaction de cyclisation d'alcools insaturés en présence de triflate d'aluminium (III) ou d'étain (IV) montrent que le mécanisme semble être analogue à celui décrit pour la cyclisation en milieu protique. Les divers résultats expérimentaux et théoriques semi-empiriques présentés ci-dessous vont permettre d'étayer cette hypothèse mécanistique.

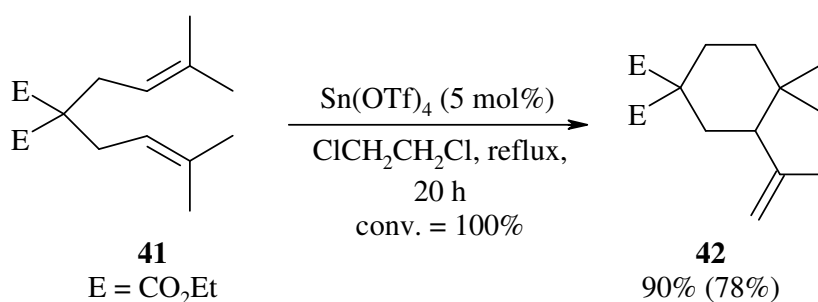
III. Test de cyclisation d'un diène-1,6

Afin de déterminer la possibilité pour le triflate métallique de se complexer à la double liaison, nous avons examiné la cycloisomérisation d'un diène-1,6 ne comportant pas de fonction hydroxyle.

La cycloisomérisation de structures diéniques-1,6 dans des réactions catalysées par des complexes du Pd(0) ou du Rh(I) a été très étudiée ces dernières années.¹⁹⁸⁻²⁰¹ Ainsi, la cycloisomérisation du composé **37** a été décrite par l'utilisation de divers complexes du palladium(II) conduisant à des cyclopentènes **38-40** de façon sélective selon la nature du complexe (Equation 112). Cette réaction est assez générale, et des doubles liaisons substituées sont parfois tolérées. Cependant, un diène-1,6 avec la structure du 2,2-bis(prényl)malonate de diéthyle **41** est trop encombré pour subir la cycloisomérisation. Les réactions de cycloisomérisation de substrats de type bisallylmalonate comme la structure **37** aboutissent dans tous les cas décrits à la formation d'une nouvelle liaison C-C impliquant le carbone 4 et 4' pour former un cycle à 5 chaînons. Une cyclisation de diène-1,6 donnant lieu à la formation d'un cycle à 6 chaînons n'a, à notre connaissance, jamais été décrite.



Pour examiner les possibilités de cycloisomérisation en présence d'un acide de Lewis, nous avons préparé un diène-1,6 analogue de **37**, le diène substitué **41**. La cyclisation du diène-1,6 **41** a été examinée en présence de triflate ($\text{Sn}(\text{OTf})_4$) ou de bis(triflimidure) d'étain (IV) ($\text{Sn}(\text{TFSI})_4$ où $\text{TFSI} = (\text{CF}_3\text{SO}_2)_2\text{N}$) en quantité catalytique dans le nitrométhane ainsi que dans le dichloroéthane à reflux. De façon surprenante, la formation d'un produit nouveau, le substrat cyclohexénique **42**, a été observée. Les meilleurs résultats ont été obtenus dans le dichloroéthane à reflux. Ainsi, en présence de 5% molaire de $\text{Sn}(\text{OTf})_4$, la cycloisomérisation du diène-1,6 **41** a conduit à la formation du dérivé cyclohexénique **42** après 20 h de réaction, obtenu avec un rendement en produit isolé de 78% (Equation 113).



Une telle transformation de diène-1,6 est originale et n'avait pas encore été observée jusqu'à présent. De part la nature intéressante de la cycloisomérisation de diènes-1,6 en présence de "superacides" de Lewis, cette réaction est actuellement développée au laboratoire par Melle Fanny Grau dans le cadre de sa thèse de doctorat.

La formation du produit **42** nous indique qu'il y a eu une certaine complexation du triflate d'étain (IV) à la double liaison. Le mécanisme de formation de **42** proposé dans la figure 31 illustre cette possibilité de complexation. En effet, il y a sans doute, dans un premier temps, complexation de Sn^{4+} à la double liaison puis attaque de l'autre double liaison sur le carbone le plus substitué.

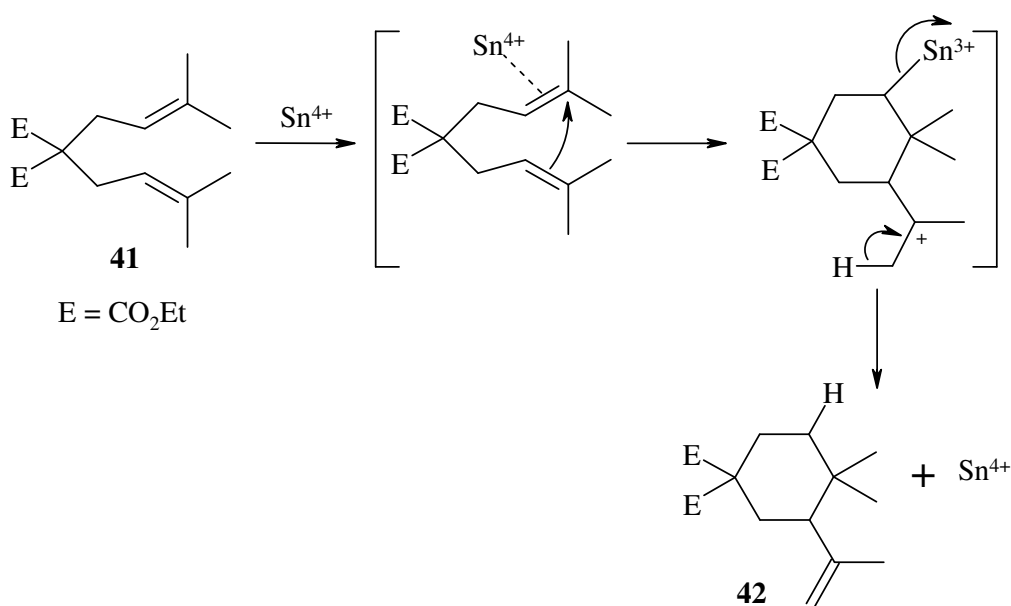
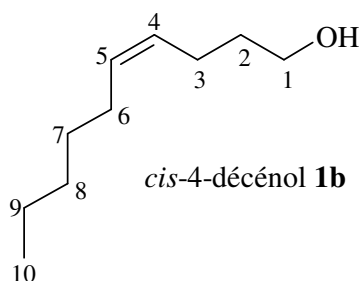


Figure 31

Cette étude a permis de constater que le triflate et le bis(triflimidure) d'étain (IV) étaient capables de se complexer à la double liaison. De plus, une nouvelle réaction de cyloisomérisation a été mise en évidence, permettant la synthèse de nouveaux produits cycliques fonctionnalisés à 6 chaînons. Dans le chapitre B, nous avons constaté que la réactivité du triflate d'étain et d'aluminium vis-à-vis des alcools et des acides insaturés était semblable. Par conséquent, la complexation du triflate d'aluminium à la double liaison devrait être similaire à celle observée pour le triflate d'étain.

IV. Etude de la coordination du triflate d'aluminium par R.M.N.

Afin de confirmer une éventuelle complexation du triflate d'aluminium sur une double liaison, en plus de sa coordination attendue sur l'oxygène, une étude concernant l'interaction de $\text{Al}(\text{OTf})_3$ à un alcool possédant une double liaison 1,2-disubstitué, le (*Z*)-4-décénol **1b**, a été réalisée par résonance magnétique nucléaire (R.M.N.).



Des études effectuées par R.M.N. concernant la formation d'un complexe entre l'oxygène de composés carbonylés et des acides de Lewis ont déjà été décrites dans la littérature, notamment entre des trihalogénures de bore (BX_3) et des composés carbonylés.²⁰²

Nous avons réalisé diverses expériences de R.M.N. du ^1H , du ^{13}C et du ^{19}F dans le nitrométhane deutéré (CD_3NO_2) avec du tétraméthylsilane (TMS) comme référence. Ces expériences ont été effectuées pour l'alcool **1b** seul (^1H et ^{13}C), pour le triflate d'aluminium seul (^{13}C et ^{19}F) et enfin pour l'alcool **1b** en présence de $\text{Al}(\text{OTf})_3$ (^1H , ^{13}C et ^{19}F). Pour apprécier la complexation du cation aluminium à la double liaison et à l'oxygène du (*Z*)-4-décénol **1b**, nous avons introduit un excès de $\text{Al}(\text{OTf})_3$ (6 équivalents) par rapport à **1b**.

L'expérience par R.M.N. du ^1H permet de constater que le déblindage du signal des protons en α de l'oxygène (2H_1) est important, mais de manière intéressante, nous observons également un léger effet de déblindage sur les protons éthyléniques (H_4 et H_5) (Figure 32).

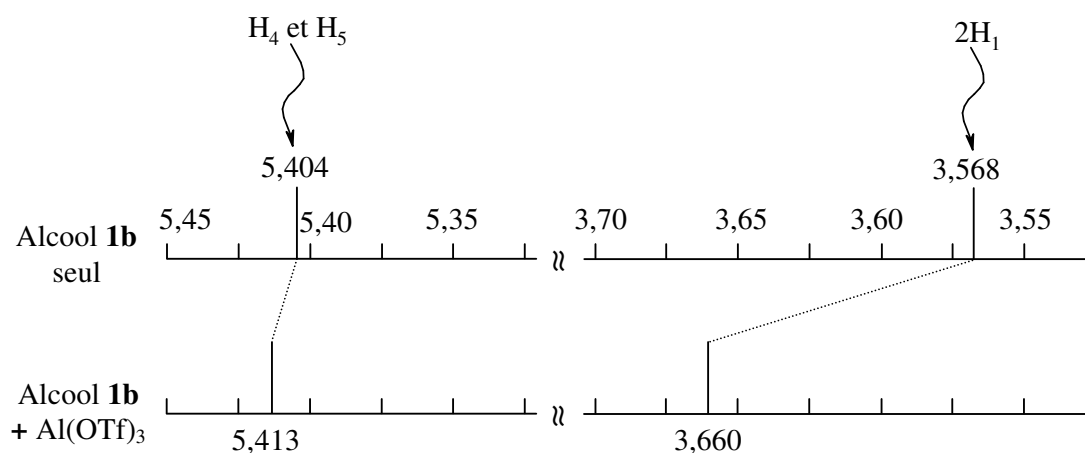


Figure 32 : Déplacements chimiques de la R.M.N. du ^1H (ppm) (TMS comme référence) de l'alcool **1b** seul puis complexé à $\text{Al}(\text{OTf})_3$ pour les protons caractéristiques H_1 , H_4 et H_5 dans le CD_3NO_2 à 20 °C. $[\text{1b}] = 0,03 \text{ M}$ et $[\text{Al}(\text{OTf})_3] = 0,18 \text{ M}$

La complexation du triflate d'aluminium à la double liaison et à l'oxygène de l'alcool **1b** semble également avoir une répercussion sur les signaux correspondants aux protons en α de la double liaison (H_3 et H_6) et aux protons en β de l'alcool (H_2), qui sont alors déblindés en présence de $\text{Al}(\text{OTf})_3$ (Tableau 14).

Tableau 14 : Récapitulatif des déplacements chimiques des protons de **1b** en l'absence ou en présence de $\text{Al}(\text{OTf})_3$ (Conditions de la figure 32)

Protons	Alcool 1b seul (a) (ppm)	Alcool 1b + $\text{Al}(\text{OTf})_3$ (b) (ppm)	$\Delta(\text{ppm})$ (b)-(a)
H_4 & H_5	5,4041	5,4128	+0,0013
2H_1	3,5678	3,6595	+0,0917
2H_3	2,1132	2,1255	+0,0123
2H_6	2,0627	2,0663	+0,0036
2H_2	1,5686	1,6218	+0,0532
$2\text{H}_7, 2\text{H}_8$ & 2H_9	1,3177	1,3197	+0,0020
3H_{10}	0,8936	0,8952	+0,0016

Les blindage et déblindage des signaux correspondants aux carbones vinyliques C_4 et C_5 sont plus marqués en R.M.N. du ^{13}C que pour les protons H_4 et H_5 pour lesquels on observe une différence de déplacement d'environ 0,2 et 0,3 ppm. Ainsi, cette étude permet de proposer une certaine complexation de $\text{Al}(\text{OTf})_3$ à la double liaison en plus de la complexation de celui-ci à l'oxygène ($\Delta = 0,5$ ppm). Les signaux correspondants aux carbones éthyléniques ainsi que celui du carbone en α du groupement hydroxyle sont déblindés en présence de $\text{Al}(\text{OTf})_3$ (Figure 33).

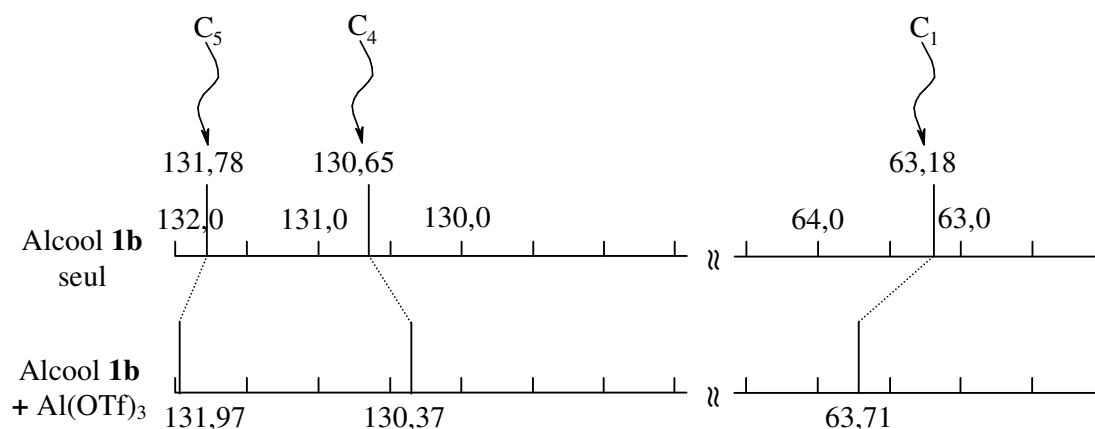


Figure 33 : Déplacements chimiques de la R.M.N. du ^{13}C de l'alcool **1b** seul puis complexé à $\text{Al}(\text{OTf})_3$ pour les carbones caractéristiques C_1 , C_4 et C_5 (Conditions de la figure 32)

Le tableau 15 regroupe les déplacements chimiques correspondants aux signaux des carbones de **1b** avec ou sans $\text{Al}(\text{OTf})_3$.

Tableau 15 : Récapitulatif des déplacements chimiques des carbones de **1b** en l'absence ou en présence de Al(OTf)₃ (Conditions de la figure 32)

Carbones	Alcool 1b seul (a) (ppm)	Alcool 1b +Al(OTf) ₃ (b) (ppm)	Δ (ppm) (b)-(a)
C ₅	131,7807	131,9722	+0,1915
C ₄	130,6457	130,3679	-0,2778
C ₁	63,1823	63,7144	+0,5321
C ₂ , C ₃ , C ₆ à C ₉	34,0570	33,6166	-0,4404
	32,7116	32,7133	+0,0017
	30,5833	30,5765	-0,0068
	28,1811	28,1969	+0,0158
	24,6878	24,5704	-0,1169
	23,6848	23,6941	+0,0093
C ₁₀	14,5309	14,5400	+0,0091

L'analyse par R.M.N. du ¹⁹F a également été réalisée pour le triflate d'aluminium seul puis en présence de l'alcool **1b**, le 3-chlorotrifluorotoluène étant la référence.

Une différence de +0,0917 ppm est observée entre le signal des fluores de Al(OTf)₃ complexé à l'alcool (δ = -78,6998 ppm) et Al(OTf)₃ seul (δ = -78,7915 ppm).

L'étude de la complexation de Al(OTf)₃ réalisée par R.M.N. permet de constater que le cation aluminium de Al(OTf)₃ serait capable de se complexer à la fois à la double liaison et à l'oxygène d'un alcool γ,δ -insaturé.

V. Etude théorique semi-empirique (AM1) de la réaction de cyclisation d'alcools insaturés

Cette étude théorique a été réalisée en collaboration avec le Pr. Jean Marc Pons et le Dr. Michel Rajzmann du laboratoire SymBio de la Faculté des Sciences et Techniques de Saint-Jérôme, Université Paul Cézanne (Aix-Marseille III).

Des calculs théoriques concernant la formation de complexes entre le groupement carbonyle et des acides de Lewis ont déjà été décrits dans la littérature, notamment avec le trifluorure de bore.²⁰³⁻²⁰⁵ Cependant, aucune étude au sujet de la complexation des acides de Lewis, et notamment des triflates métalliques, à la double liaison n'a été réalisée, à notre connaissance.

V.1. Méthode de calcul utilisée

L'ensemble des calculs décrits dans cette partie sont des calculs semi-empiriques réalisés par la méthode AM1²⁰⁶ disponible dans le logiciel AMPAC 8.15 version PC.²⁰⁷

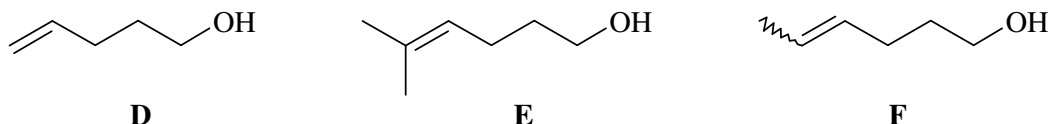
La géométrie et l'énergie totale des réactifs et des produits obtenus par minimisation de l'énergie en fonction de l'ensemble des paramètres géométriques de la (ou des) molécule(s). Il en est de même pour les éventuels intermédiaires réactionnels. Ceux-ci ont été localisés par la méthode IRC (Coordonnée Intrinsèque de Réaction) utilisée de façon systématique à partir de l'ensemble des états de transition trouvés (cette précaution permet d'éliminer des états de transition localisés n'appartenant pas au chemin réactionnel).

Les états de transition sont localisés *in fine* par minimisation de la norme du gradient de l'énergie et caractérisés par l'existence d'une et une seule dérivée seconde négative de l'énergie par rapport aux coordonnées. La recherche initiale des états de transition a été réalisée par la méthode de la chaîne (FULLCHN) qui permet de trouver une connexion entre deux minima d'énergie.

V.2. Etudes théoriques semi-empiriques (AM1)

Afin de comprendre le mécanisme de cyclisation des alcools γ,δ -insaturés en présence de triflates métalliques une étude théorique a été réalisée sur trois alcools diversement substitués **D**, **E** et **F**. Pour ces alcools insaturés, les calculs ont été effectués pour la réaction de cyclisation sans catalyseur, en présence de AlCl_3 puis de $\text{Al}(\text{OTf})_3$. Afin de déterminer si le cation aluminium pouvait se complexer à la double liaison en plus de l'être à l'oxygène, des calculs indépendants pour chaque alcool insaturé ont été menés en tenant compte de la

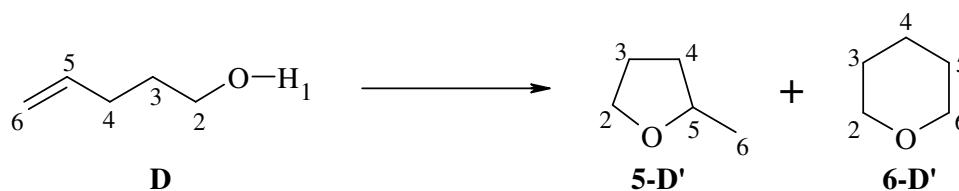
complexation du cation aluminium soit à la double liaison, soit sur la fonction hydroxyle. Les possibilités de cyclisation de **D-F** menant à des éthers cycliques soit à 5 soit à 6 chaînons ont aussi été examinées.



V.2.1. Etudes théoriques semi-empiriques de la cyclisation du 4-penténol **D**

Les calculs théoriques ont tout d'abord été réalisés pour la cyclisation de l'alcool insaturé le plus simple, le 4-penténol **D**. D'un point de vue expérimental, nous avons constaté que cette réaction de cyclisation conduisait uniquement au 2-méthyltétrahydrofurane **5-D'** et que la formation du tétrahydropyrane **6-D'** n'était pas observée (Equation 114).

Les calculs théoriques concernant cette réaction ont tout d'abord été menés en l'absence de catalyseur, puis en présence de AlCl_3 et de $\text{Al}(\text{OTf})_3$, afin de modéliser le processus de cyclisation de **D** en présence de deux acides de Lewis.



Equation 114

a) Cyclisation du 4-penténol **D** en 2-méthyltétrahydrofurane **5-D'**

Le schéma réactionnel de la cyclisation de **D** sans catalyseur est présenté dans la figure 35. Selon les résultats des calculs, la réaction de cyclisation de **D** en 2-méthyltétrahydrofurane **5-D'** nécessite une énergie d'activation E_a de +61,9 kcal/mol, la chaleur de réaction étant de -10,6 kcal/mol.

En présence de AlCl_3 , deux calculs théoriques ont été réalisés : le premier dans lequel AlCl_3 est complexé à l'oxygène et le second dans lequel il est complexé à la double liaison (Figure 34). Les chemins réactionnels pour ces deux cas sont présentés dans les figures 36 et 37.

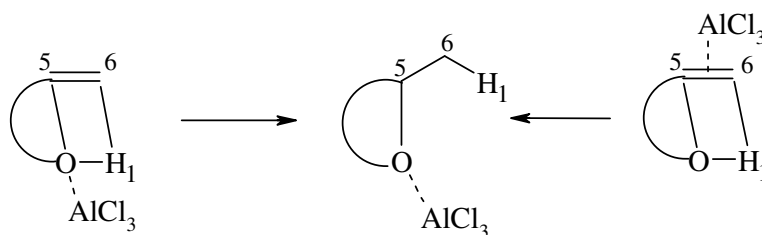


Figure 34

Par comparaison avec la cyclisation sans catalyseur, les énergies d'activation sont légèrement plus faibles, respectivement de 58,7 et 58,8 kcal/mol. Les chaleurs de réaction sont du même ordre, -9,8 kcal/mol dans le cas où AlCl_3 est initialement complexé au groupement hydroxyle et -12,3 kcal/mol lorsqu'il est initialement complexé à la double liaison (Figures 36 et 37).

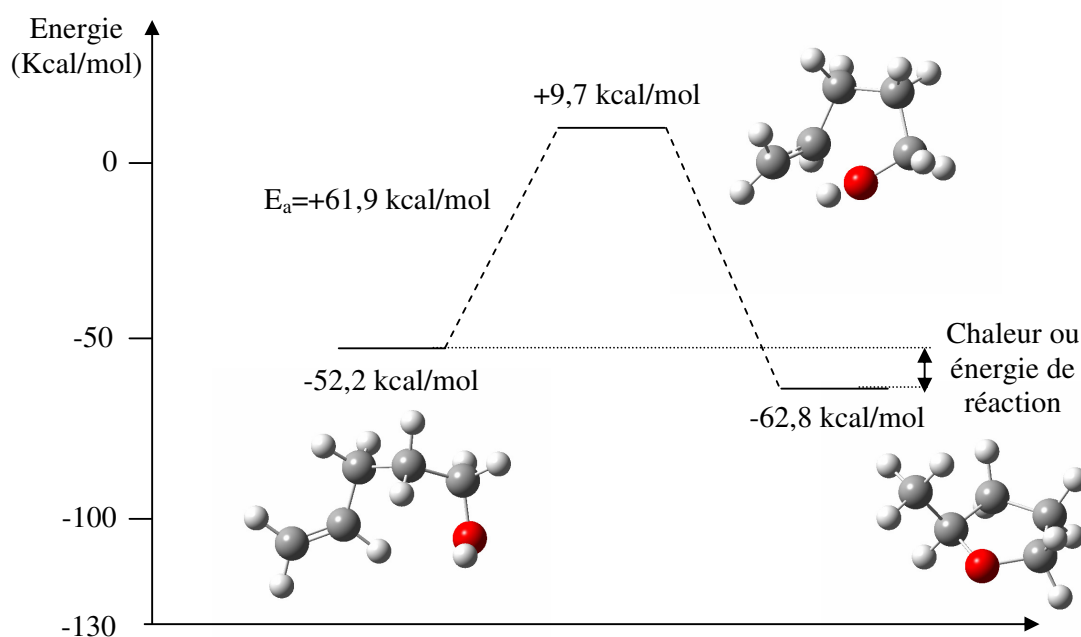


Figure 35 : Schéma réactionnel de la cyclisation du 4-penténol **D** en 2-méthyltétrahydrofurane **5-D'** sans catalyseur (atomes d'oxygène en rouge)

D'une manière générale, l'évolution des distances obtenues par le calcul montre que le mécanisme de la réaction passe par un allongement de la liaison $\text{O}-\text{H}_1$ et C_5-C_6 , et d'un rapprochement entre l'oxygène et le carbone 5 ainsi qu'entre H_1 et C_6 (Voir Tableau 16 page 138). Cependant, dans l'état de transition où AlCl_3 est complexé à l'oxygène, la distance entre

O et H₁ est plus longue (1,422 Å) et H₁ est déjà plus proche de C₆. Nous pouvons constater que dans ce cas H₁ est plus labile et devient donc plus acide.

Par ailleurs, la géométrie de l'état de transition est différente dans le cas où on considère AlCl₃ complexé à l'oxygène ou bien à la double liaison. En effet, dans le cas de la complexation à l'oxygène, l'attaque de l'oxygène s'effectue du même côté que l'aluminium alors qu'elle a lieu sur la face opposée à l'aluminium dans le cas où celui-ci est complexé à la double liaison (Figures 36 et 37).

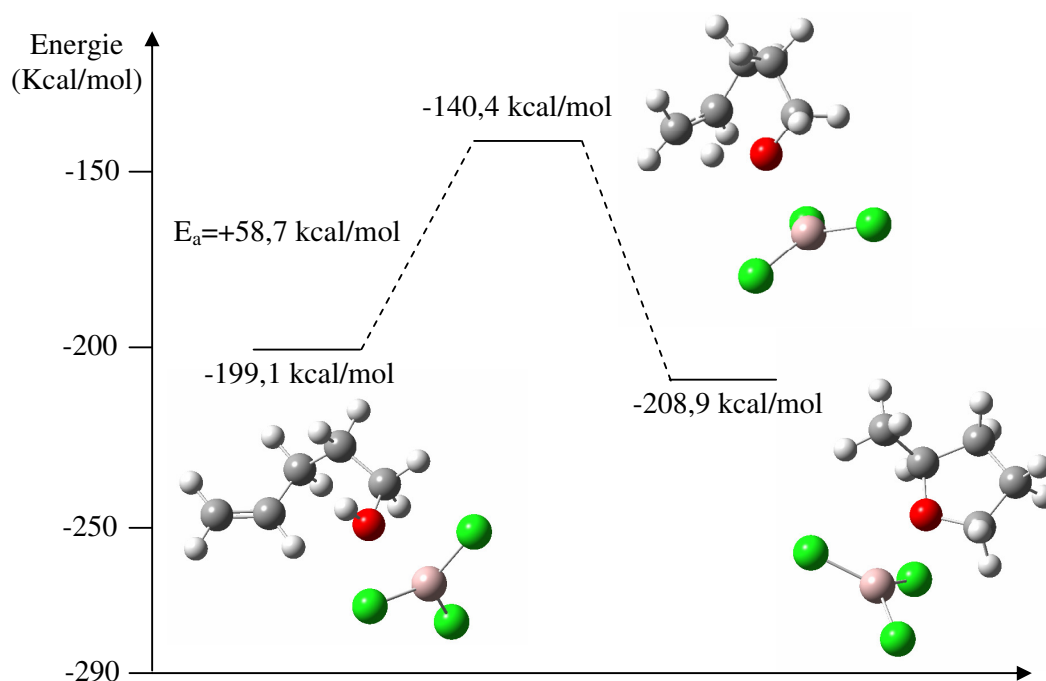


Figure 36 : Schéma réactionnel de la cyclisation du 4-penténol **D** 2-méthyltétrahydrofurane **5-D'** en présence d'AlCl₃ complexé à l'oxygène (atomes d'oxygène en rouge, d'aluminium en gris-rose et de chlore en vert)

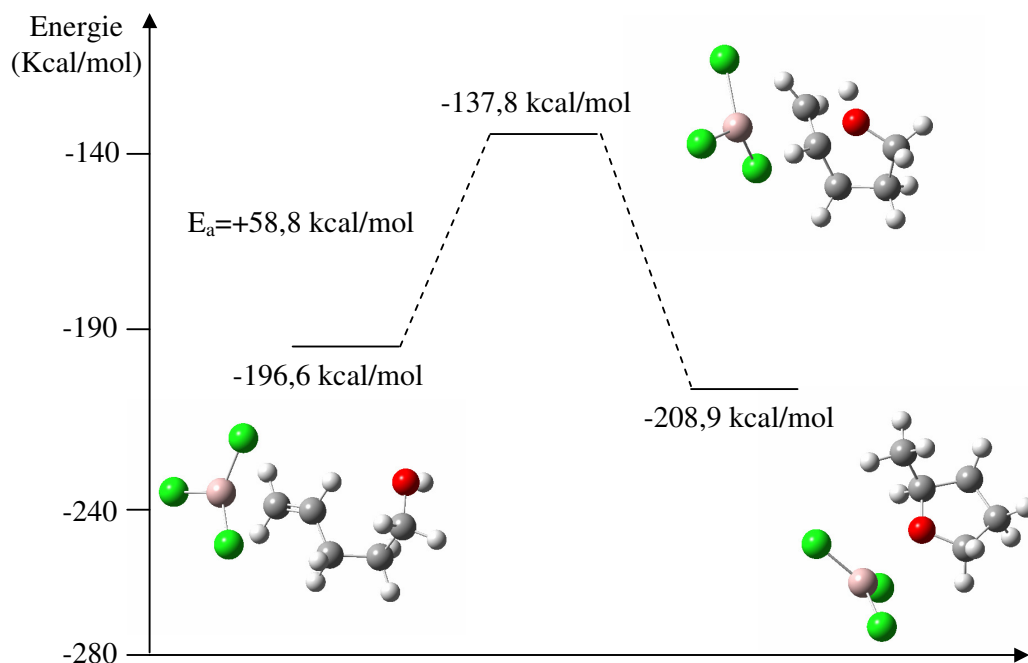


Figure 37 : Schéma réactionnel de la cyclisation du 4-penténol **D** 2-méthyltétrahydrofurane **5-D'** en présence d' AlCl_3 complexé à la double liaison

Avant d'entreprendre les calculs théoriques de la cyclisation de **D** en présence de $\text{Al}(\text{OTf})_3$, une étude préalable a été réalisée concernant les diverses conformations de $\text{Al}(\text{OTf})_3$ en fonction des chaleurs de formation qui leur sont associées, et ceci afin de déterminer la conformation la plus stable pour ce sel (Figure 38). Dans la conformation 1, la plus stable, les atomes de fluore des groupements CF_3 sont plus proches du centre métallique montrant ainsi une certaine interaction entre le fluore et l'aluminium.

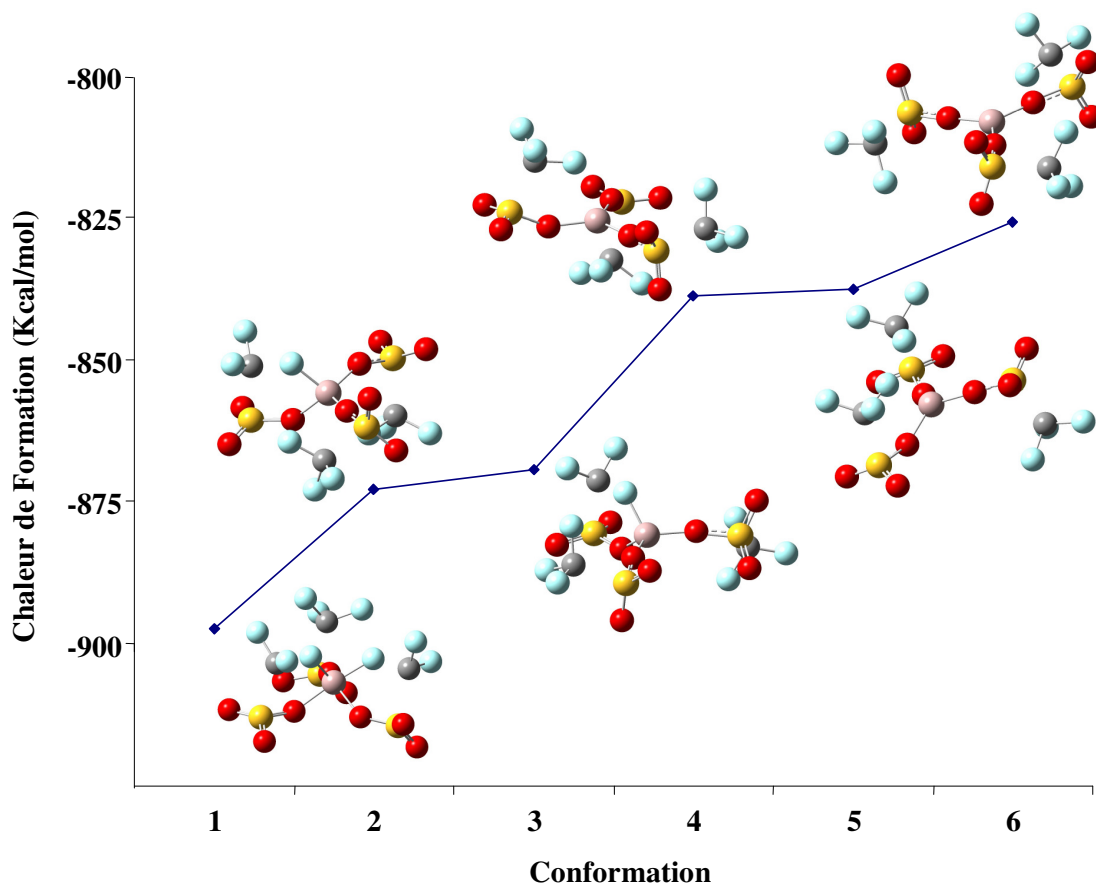


Figure 38 : Représentation des diverses conformations de $\text{Al}(\text{OTf})_3$ en fonction de leurs chaleurs de formation (atomes d'oxygène en rouge, de soufre en jaune, de fluorure en bleu et d'aluminium en gris-rose)

Dans la conformation 1, la distance moyenne entre Al et O dans $\text{Al}(\text{OTf})_3$ est de 1,766 Å, alors que dans AlCl_3 , la distance théorique entre Al et Cl est de 2,06 Å.

L'étude théorique de la cyclisation de **D** en 2-méthyltétrahydrofurane **5-D'** a ensuite été réalisée par l'utilisation de triflate d'aluminium (dans sa conformation la plus stable de départ). Comme dans le cas de AlCl_3 , les calculs ont été effectués à la fois pour la complexation de l'aluminium au groupement hydroxyle (Figure 39) puis à la double liaison (Figure 40).

Dans le cas où $\text{Al}(\text{OTf})_3$ est coordonné au groupement hydroxyle (Figure 39), l'énergie d'activation est très considérablement diminuée ($E_a = +27,2$ kcal/mol), comparativement au cas où AlCl_3 est coordonné à l'oxygène ($E_a = +58,7$ kcal/mol) ; la chaleur de réaction est alors

de -8,9 kcal/mol. Dans l'état de transition, la distance entre O et H₁ est de 1,502 Å, ce qui signifie que l'hydrogène du groupement hydroxyle est encore plus labile que dans le cas de la complexation avec AlCl₃ ($d_{\text{O-H}} = 1,422 \text{ Å}$), donc beaucoup plus acide (Tableau 16 page 138). En contraste, l'étude théorique de la cyclisation de **D** en présence de Al(OTf)₃ complexé à la double liaison (Figure 40) montre que l'énergie d'activation est de 56,5 kcal/mol et qu'une stabilisation de 3,7 kcal/mol est observée. L'énergie d'activation est alors semblable à celles observées dans les cas de complexation de AlCl₃.

Dans l'état de transition, la distance entre O et C₅ est de 1,502 Å, le cycle tétrahydrofuranique étant pratiquement formé alors que lorsque Al(OTf)₃ est coordonné à l'oxygène, cette même distance est plus grande, de l'ordre de 2,8 Å.

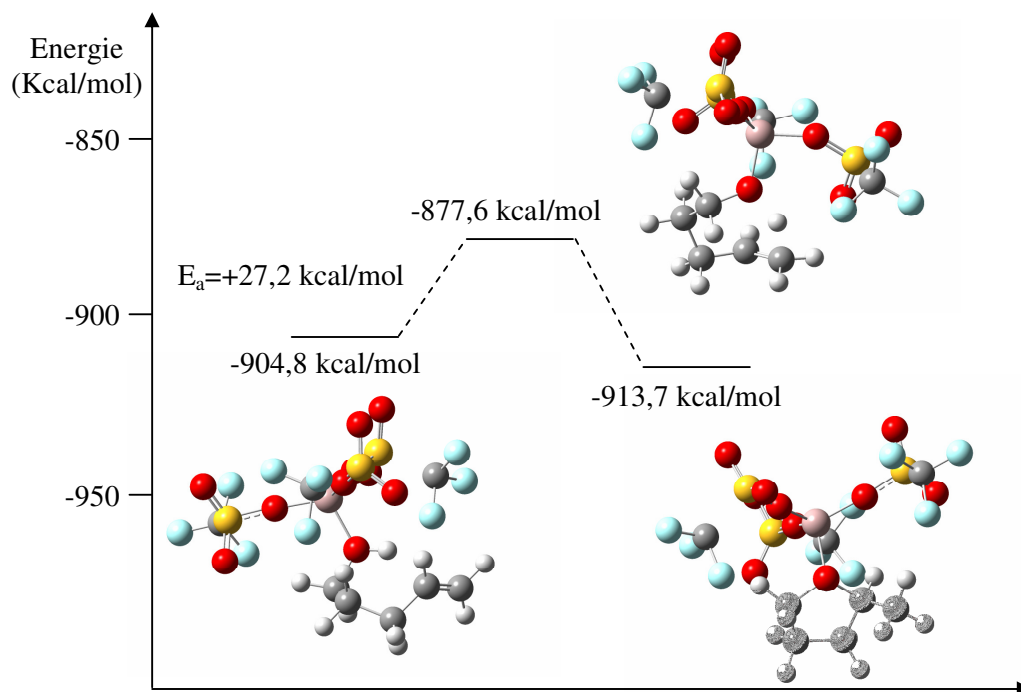


Figure 39 : Schéma réactionnel de la cyclisation du 4-penténol **D** 2-méthyltétrahydrofurane **5-D'** en présence d'Al(OTf)₃ complexé à l'oxygène

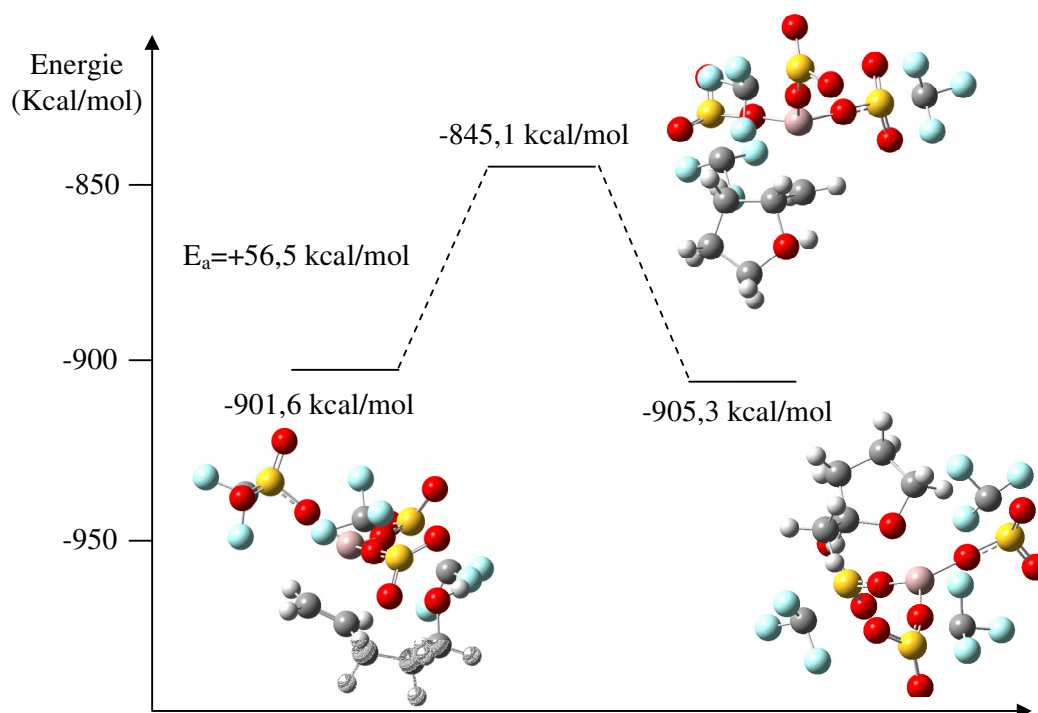


Figure 40 : Schéma réactionnel de la cyclisation du 4-penténol **D** en 2-méthyltétrahydrofurane **5-D'** en présence d' $\text{Al}(\text{OTf})_3$ coordonné à la double liaison

Le tableau 16 représente le récapitulatif des données théoriques pour les points stationnaires correspondants aux figures 35-37 et 39-40, dans lequel sont indiquées les énergies d'activation et les chaleurs de réaction de la transformation de **D** en **5-D'**, ainsi que certaines longueurs de liaison.

Tableau 16 : Principales caractéristiques des points stationnaires dans la cyclisation de **D** en 2-méthyltétrahydrofurane **5-D'** sans catalyseur, en présence de AlCl_3 ou de $\text{Al}(\text{OTf})_3$
(ET = Etat de Transition)

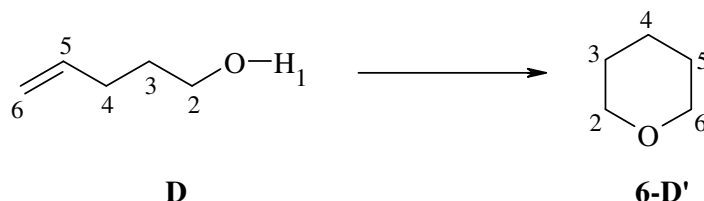
Figure	Points stationnaires	Energie (Kcal/mol)	ΔE	O-H ₁ (Å)	O-C ₅ (Å)	H ₁ -C ₆ (Å)	C ₅ -C ₆ (Å)
Figure 35	4-Penténol D	-52,2	0	0,964	3,098	4,398	1,331
	ET	+9,7	+61,9	1,171	1,607	1,645	1,434
	2-Méthyl-THF 5-D'	-62,8	-10,6	2,713	1,437	1,116	1,514
Figure 36	4-Penténol D + AlCl_3 sur O	-199,1	0	0,967	3,011	3,938	1,331
	ET	-140,4	+58,7	1,422	2,075	1,363	1,408
	2-Méthyl-THF 5-D' + AlCl_3	-208,9	-9,8	2,687	1,448	1,116	1,513
Figure 37	4-Penténol D + AlCl_3 sur la double liaison	-196,6	0	0,964	3,084	4,573	1,342
	ET	-137,8	+58,8	1,256	1,531	1,566	1,470
	2-Méthyl-THF 5-D' + AlCl_3	-208,9	-12,3	2,687	1,448	1,116	1,513
Figure 39	4-Penténol D + $\text{Al}(\text{OTf})_3$ sur O	-904,8	0	0,985	3,087	2,686	1,332
	ET	-877,6	+27,2	1,502	2,820	1,328	1,381
	2-Méthyl-THF 5-D' + $\text{Al}(\text{OTf})_3$	-913,7	-8,9	2,640	1,482	1,119	1,509
Figure 40	4-Penténol D + $\text{Al}(\text{OTf})_3$ sur la double liaison	-901,6	0	0,966	3,581	5,029	1,355
	ET	-845,1	+56,5	1,341	1,502	1,506	1,491
	2-Méthyl-THF 5-D' + $\text{Al}(\text{OTf})_3$	-905,3	-3,7	2,634	1,458	1,119	1,512

Les calculs théoriques concernant la cyclisation de **D** en **5-D'** montrent que l'effet de AlCl_3 par rapport à l'absence de catalyseur est très faible, avec des différences dans les énergies d'activation de 3 kcal/mol. Une chaleur de réaction du même ordre de grandeur (-3,7 kcal/mol) est observée si on considère $\text{Al}(\text{OTf})_3$ coordonné à la double liaison de **D**. Par contre, une très forte baisse de l'énergie d'activation est obtenue lorsqu'on considère la coordination de $\text{Al}(\text{OTf})_3$ sur le groupement hydroxyle de **D**.

Ainsi, le chemin réactionnel de **D** vers **5-D'** est plus favorable énergétiquement lorsque $\text{Al}(\text{OTf})_3$ est complexé à l'oxygène. Le mécanisme alors suggéré par ces calculs serait plus en faveur de cette coordination, ce qui entraînerait une acidification plus forte du proton.

b) Cyclisation du 4-penténol **D** en tétrahydropyrane **6-D'**

La cyclisation de **D** conduisant au tétrahydropyrane **6-D'** a été étudiée afin de comparer ces résultats avec les calculs théoriques obtenus pour le 2-méthyltétrahydrofurane ainsi qu'avec nos résultats expérimentaux (Equation 115). Les figures 41-45 représentent les chemins réactionnels de la cyclisation de **D** tétrahydropyrane **6-D'**. Cette réaction a premièrement été étudiée sans catalyseur, puis en présence soit de AlCl_3 soit de $\text{Al}(\text{OTf})_3$, coordonnés à l'oxygène ou à la double liaison.



Equation 115

Sans catalyseur (Figure 41), l'énergie d'activation est de 70,9 kcal/mol, supérieure à la formation du 2-méthyltétrahydrofurane **5-D'** sans catalyseur ($E_a = 61,9$ kcal/mol). Le caractère exothermique de la réaction est marqué par une chaleur de réaction de -12,8 kcal/mol, proche de celle observée pour la formation du 2-méthyltétrahydrofurane.

Lorsque AlCl_3 est coordonné à l'oxygène (Figure 42), une chaleur de réaction de -12,3 kcal/mol est observée, et l'énergie d'activation nécessaire pour la formation du tétrahydropyrane **6-D'** est alors de 71,3 kcal/mol. Par comparaison à la formation du 2-méthyltétrahydrofurane, la barrière de l'énergie d'activation est supérieure de 12,3 kcal/mol dans ce cas.

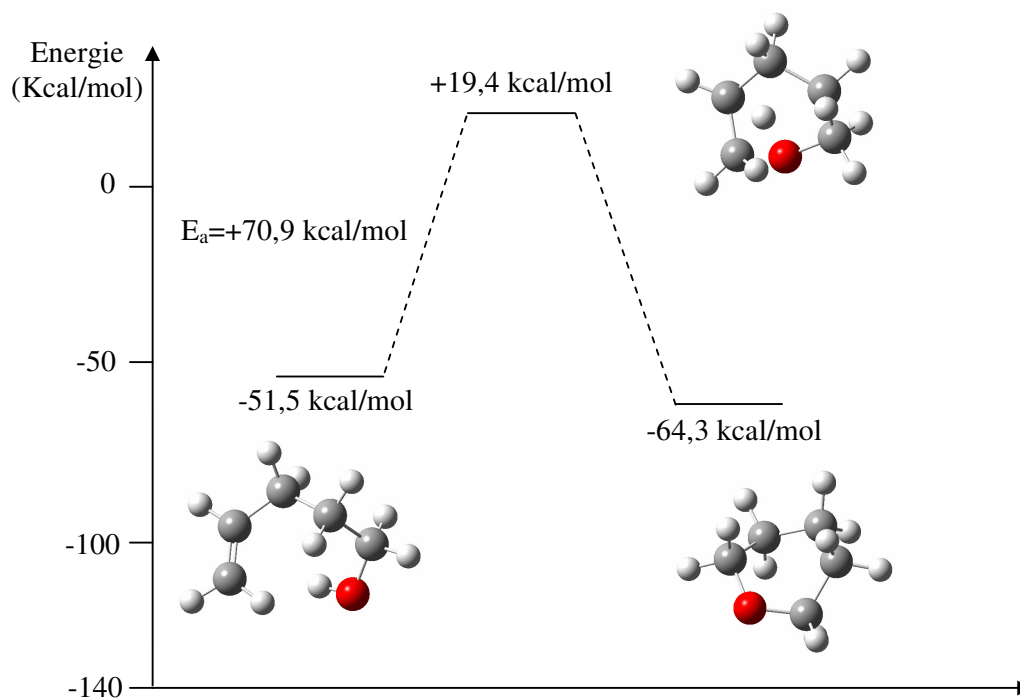


Figure 41 : Schéma réactionnel de la cyclisation du 4-penténol **D** en tétrahydropyrane **6-D'** sans catalyseur

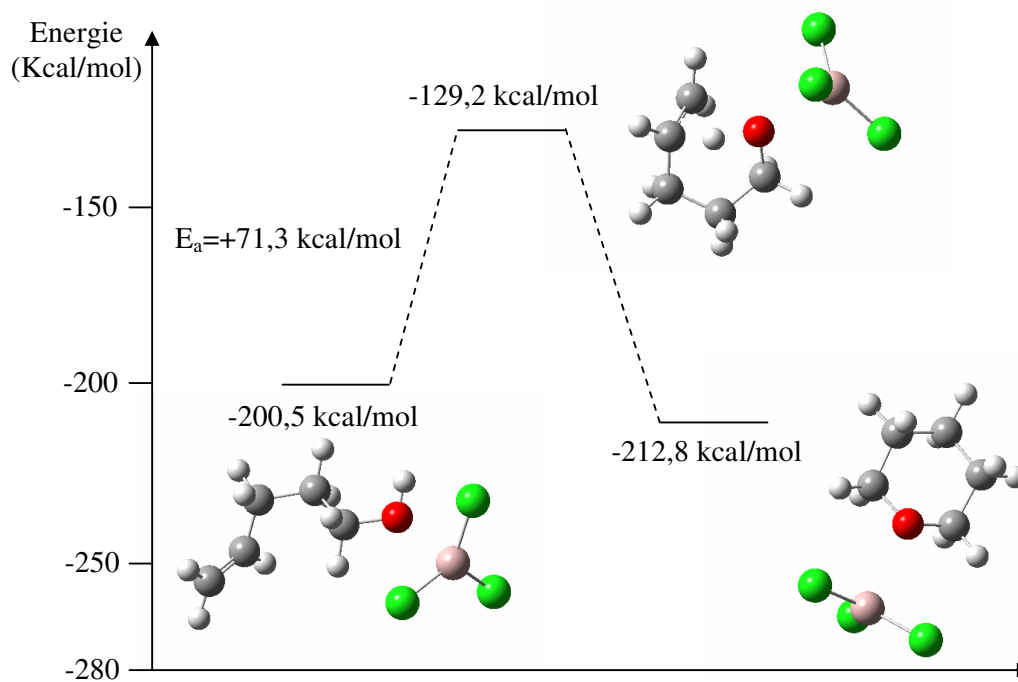


Figure 42 : Schéma réactionnel de la cyclisation du 4-penténol **D** en tétrahydropyrane **6-D'** en présence d' AlCl_3 coordonné à l'oxygène

Avec AlCl_3 coordonné à la double liaison (Figure 43), l'énergie d'activation (68,8 kcal/mol) est un peu plus faible mais reste proche de celle observée lorsque AlCl_3 est coordonné à l'oxygène (71,3 kcal/mol), la chaleur de réaction étant plus importante (-15,9 kcal/mol, réaction plus exothermique).

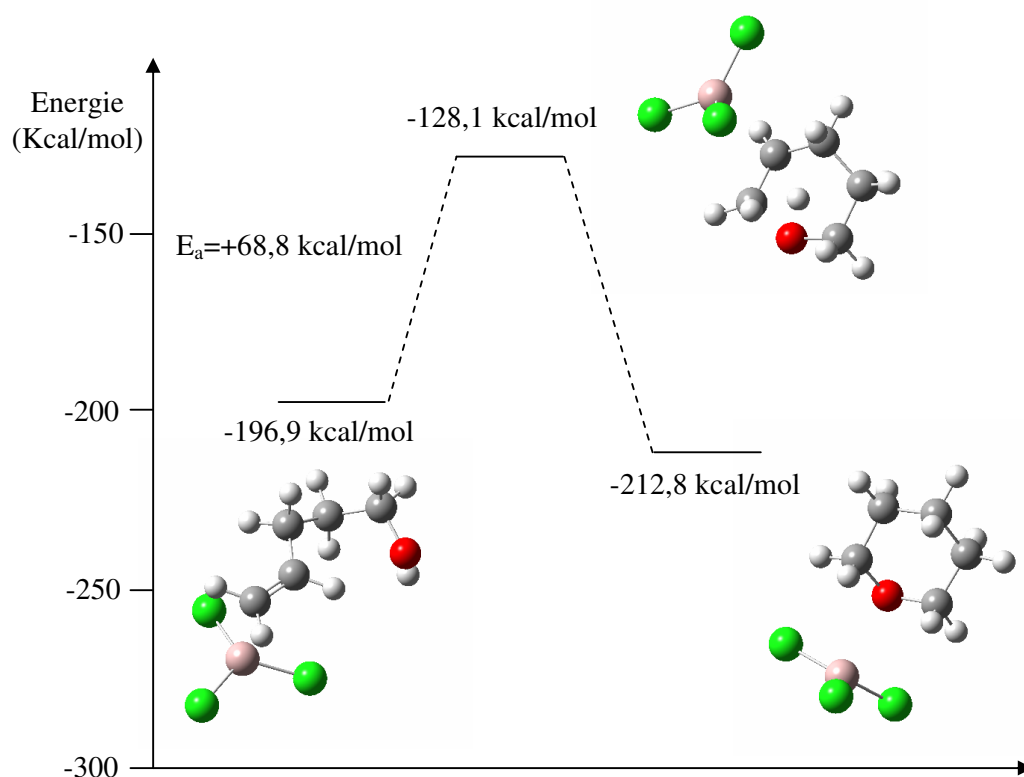


Figure 43 : Schéma réactionnel de la cyclisation du 4-penténol **D** en tétrahydropyrane **6-D'** en présence d' AlCl_3 coordonné à la double liaison

Le chemin réactionnel pour la cyclisation de **D** en tétrahydropyrane **6-D'** en présence de Al(OTf)_3 coordonné à l'oxygène est représenté dans la figure 44. Dans ce cas, l'énergie d'activation (30,1 kcal/mol) est beaucoup plus faible que dans le cas où AlCl_3 est complexé à l'oxygène. La chaleur de réaction est alors de -9,6 kcal/mol.

Lorsque Al(OTf)_3 est complexé à la double liaison (Figure 45), l'énergie d'activation (67,5 kcal/mol) redevient très proche de celle observée pour la même complexation avec AlCl_3 , la chaleur de réaction étant ici de -14,0 kcal/mol exprimant le caractère exothermique de la réaction.

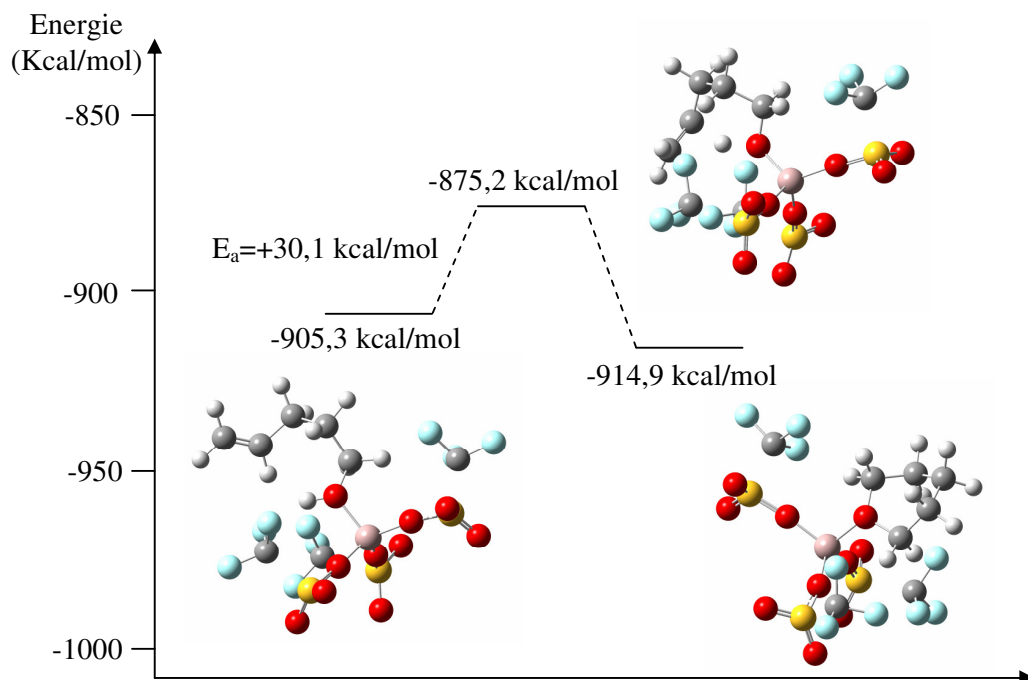


Figure 44 : Schéma réactionnel de la cyclisation du 4-penténol **D** en tétrahydropyrane **6-D'** en présence d' $\text{Al}(\text{OTf})_3$ coordonné à l'oxygène

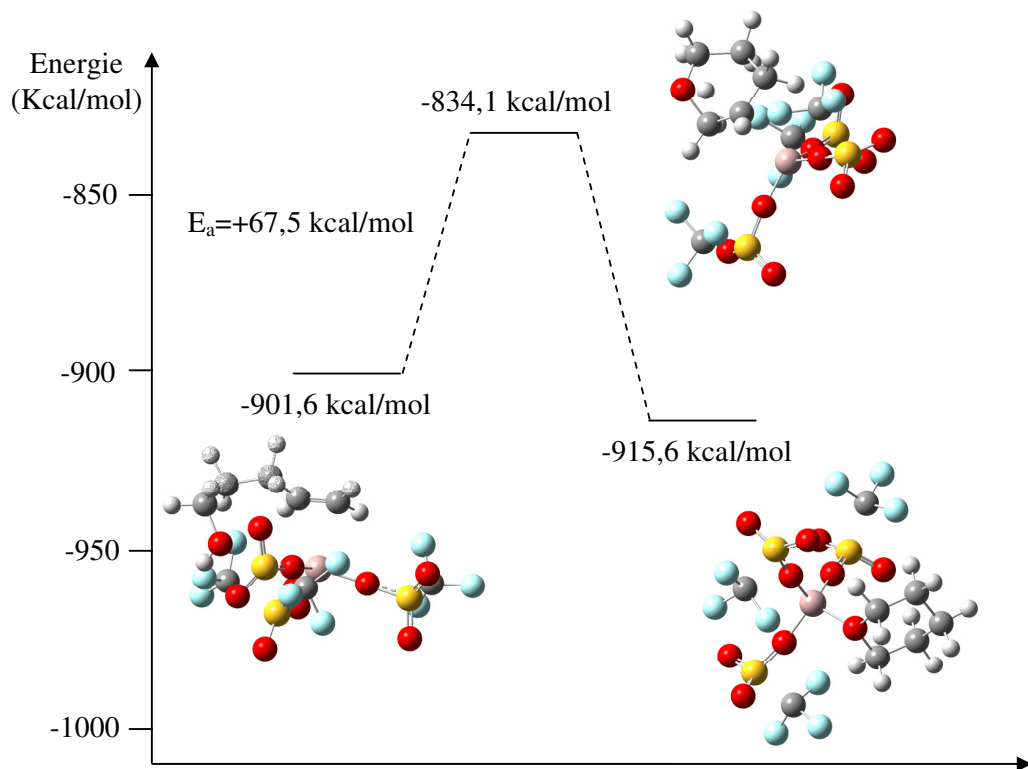


Figure 45 : Schéma réactionnel de la cyclisation du 4-penténol **D** en tétrahydropyrane **6-D'** en présence d' $\text{Al}(\text{OTf})_3$ coordonné à la double liaison

Dans le tableau 17 sont résumées les principales caractéristiques des énergies d'activation et les chaleurs de réaction du processus de cyclisation correspondants aux figures 41-45, les distances des liaisons ne sont pas mentionnées car elles vont de paire avec celles observées dans le tableau 16.

Tableau 17 : Principales caractéristiques des points stationnaires dans la cyclisation de **D** en tétrahydropyrane (THP) **6-D'**

Figure	Points stationnaires	Energie (Kcal/mol)	ΔE
Figure 41	4-Penténol D	-51,5	0
	ET	+19,4	+70,9
	THP 6-D'	-64,3	-12,8
Figure 42	4-Penténol D + AlCl ₃ sur O	-200,5	0
	ET	-129,2	+71,3
	THP 6-D' + AlCl ₃	-212,8	-12,3
Figure 43	4-Penténol D + AlCl ₃ sur la double liaison	-196,9	0
	ET	-128,1	+68,8
	THP 6-D' + AlCl ₃	-212,8	-15,9
Figure 44	4-Penténol D + Al(OTf) ₃ sur O	-905,3	0
	ET	-875,2	+30,1
	THP 6-D' + AlCl ₃	-914,9	-9,6
Figure 45	4-Penténol D + Al(OTf) ₃ sur la double liaison	-901,6	0
	ET	-834,1	+67,5
	THP 6-D' + AlCl ₃	-915,6	-14,0

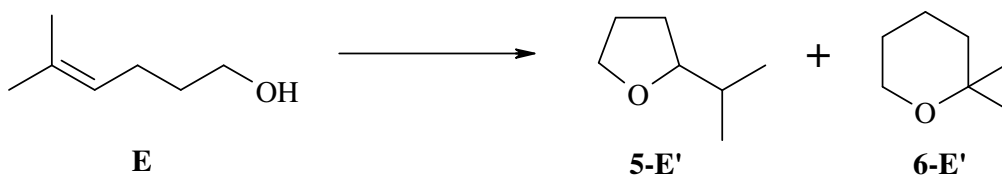
*Les calculs théoriques réalisés concernant la cyclisation du 4-penténol **D** indiquent clairement que la réaction est très favorisée lorsque Al(OTf)₃ est complexé à l'oxygène. En*

effet, dans ce cas, l'énergie d'activation de la réaction est considérablement diminuée. Il est aussi intéressant de constater que la présence ou l'absence de AlCl_3 ne change sensiblement pas le profil énergétique.

Concernant la sélectivité de la réaction, l'étude théorique nous indique que la formation du cycle à 5 chaînons serait légèrement favorisée. Dans le cas le plus favorable (lorsque $\text{Al}(\text{OTf})_3$ est complexé à l'oxygène), l'énergie d'activation passe de 27,1 kcal/mol, pour la formation du 2-méthyltétrahydrofurane **5-D'**, à 30,0 kcal/mol pour celle du tétrahydropyrane **6-D'**. D'après ces énergies d'activation, la proportion d'éthers cycliques à 5 et à 6 chaînons calculée par la loi d'Arrhenius à 25 °C serait de 99,2/0,8. Expérimentalement, nous avons observé la formation exclusive du 2-méthyltétrahydrofurane **5-D'**. La sélectivité prévue par les calculs théoriques est donc proche des proportions obtenues expérimentalement.

V.2.2. Etudes théoriques semi-empiriques de la cyclisation du 5-méthyl-4-hexénol

Dans un deuxième temps, nous avons examiné l'influence de la substitution de la double liaison. Pour cette étude, deux alcools **E** et **F** possédant une double liaison diversement substituée ont été choisis. Pour le 5-méthyl-4-hexénol **E**, nous avons effectué les calculs théoriques de la cyclisation, comme auparavant, sans catalyseur, puis avec AlCl_3 et $\text{Al}(\text{OTf})_3$, et cela pour la cyclisation en 2-isopropyltétrahydrofurane **5-E'** puis en 2,2-diméthyltétrahydropyrane **6-E'** (Equation 116).



Equation 116

D'un point de vue expérimental, rappelons que la cyclisation du 5-méthyl-4-hexénol **E** en présence de 5% molaire de triflate métallique a conduit à la formation d'un seul produit, le 2,2-diméthyltétrahydropyrane **6-E'**, le 2-isopropyltétrahydrofurane **5-E'** n'ayant pas été observé.

a) Cyclisation du 5-méthyl-4-hexéno-1-ol **E** en 2-isopropyl-2-méthyl-3,4-dihydro-2H-pyran **5-E'**

Le profil réactionnel de la cyclisation de **E** en **5-E'** en absence de catalyseur est représenté dans la figure 46 et montre une énergie d'activation de 63,1 kcal/mol ainsi qu'une chaleur de réaction de -3,6 kcal/mol, la réaction étant faiblement exothermique dans ce cas. Par comparaison avec la cyclisation de **D** en 2-méthyl-2H-pyran **5-D'** ($E_a = 61,9$ kcal/mol), l'énergie d'activation reste assez proche.

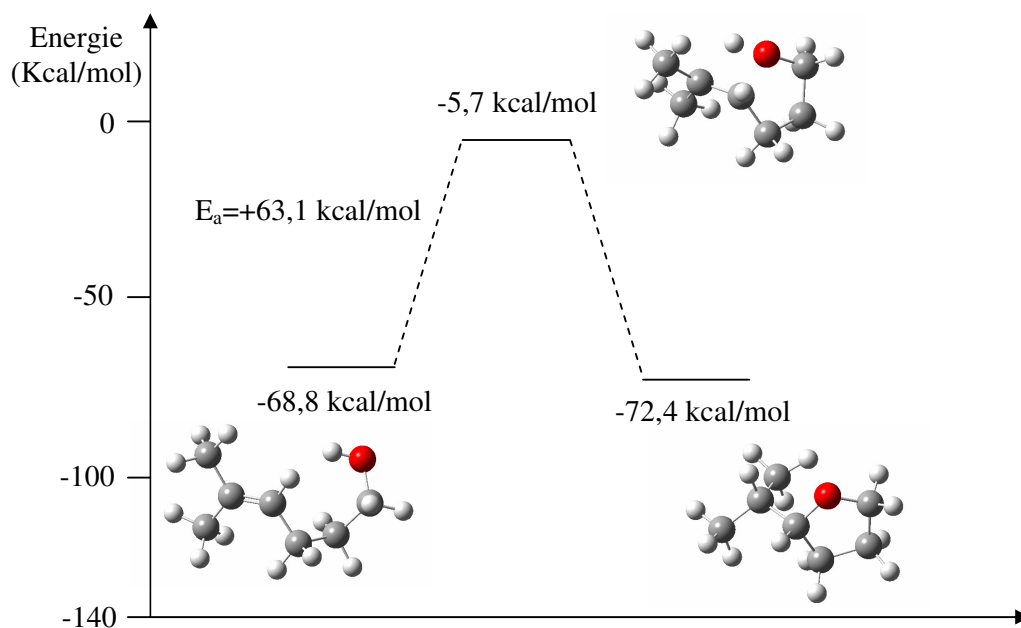


Figure 46 : Cyclisation du 5-méthyl-4-hexéno-1-ol **E** en 2-isopropyl-2-méthyl-3,4-dihydro-2H-pyran **5-E'** sans catalyseur

La même cyclisation en présence de AlCl_3 est présentée dans les figures 47 et 48 selon que la coordination de l'aluminium soit sur l'oxygène ou sur la double liaison. Pour la coordination sur le groupement hydroxyle, l'énergie d'activation est de 63,9 kcal/mol et la chaleur de réaction de -1,6 kcal/mol. Par contre, la chaleur de réaction, de -10,3 kcal/mol, est plus importante dans le cas où AlCl_3 est complexé à la double liaison, l'énergie d'activation étant alors de 61,2 kcal/mol.

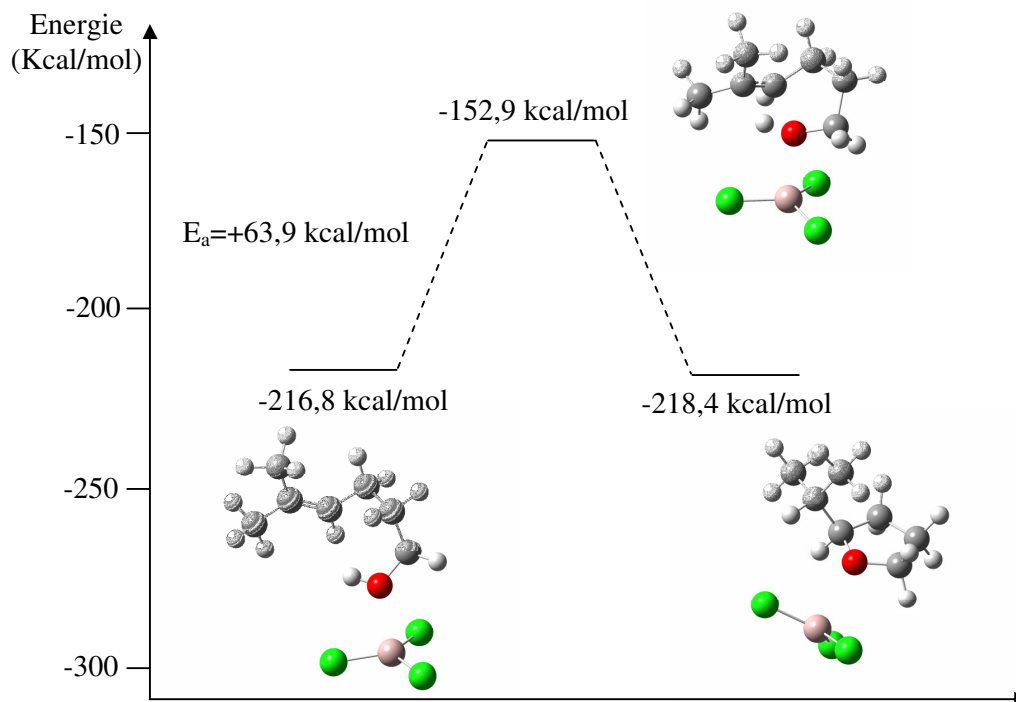


Figure 47 : Cyclisation du 5-méthyl-4-hexénol **E** en 2-isopropyltétrahydrofurane **5-E'** en présence de AlCl_3 complexé à l'oxygène

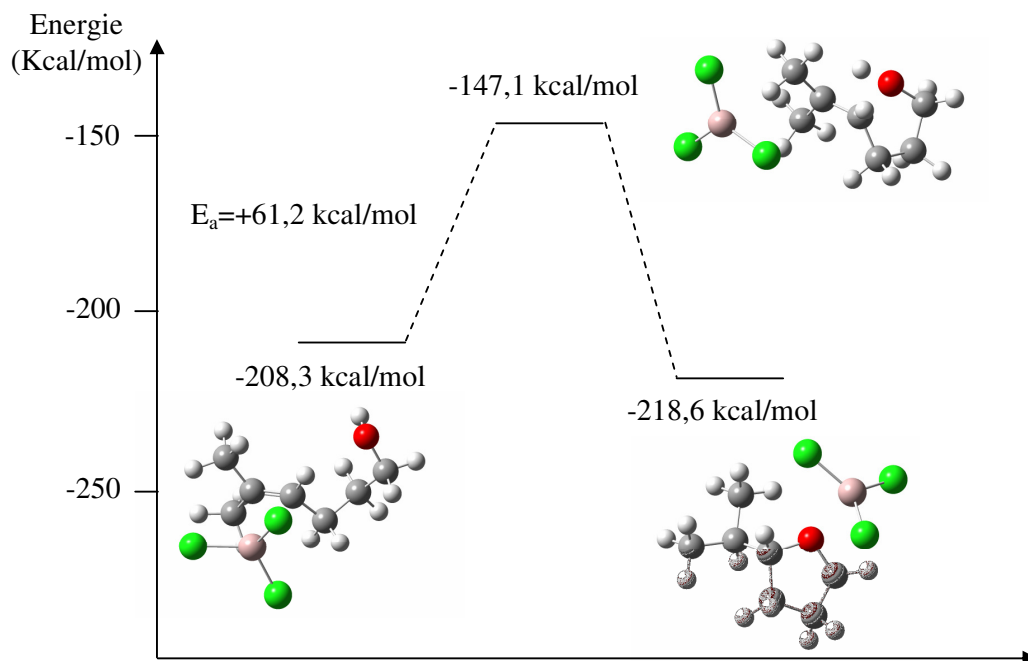


Figure 48 : Cyclisation du 5-méthyl-4-hexénol **E** en 2-isopropyltétrahydrofurane **5-E'** en présence de AlCl_3 complexé à la double liaison

Concernant la cyclisation de **E** en 2-isopropyltétrahydrofurane en présence de $\text{Al}(\text{OTf})_3$, seule la coordination à l'oxygène de **E** a été examinée (Figure 49). Le calcul théorique réalisé montre que le chemin réactionnel comporte deux états de transition avec des énergies d'activation, E_{a1} et E_{a2} , respectivement de 22,6 kcal/mol et de 15,4 kcal/mol. L'énergie d'activation totale de la réaction est seulement de 30,3 kcal/mol. Cet effet très important de stabilisation de l'état de transition avait déjà été observé dans le cas de la cyclisation de **D** avec $\text{Al}(\text{OTf})_3$. Par ailleurs, nous constatons une légère déstabilisation de 0,7 kcal/mol dans le bilan global de la transformation de **E** en **5-E'**, la réaction devient endothermique.

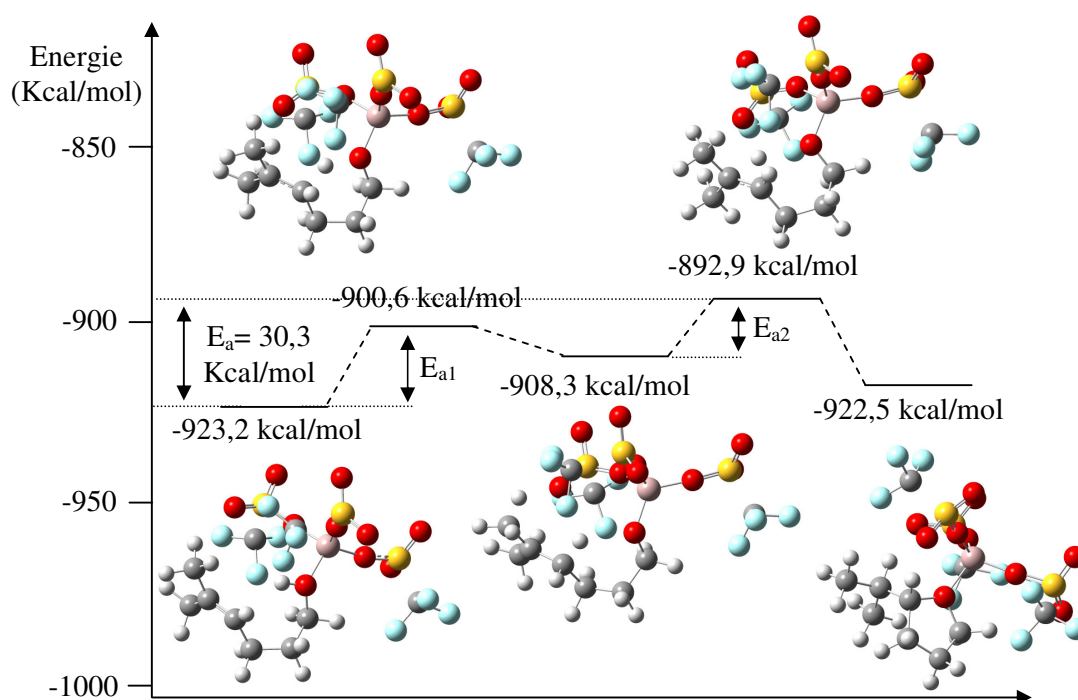


Figure 49 : Cyclisation du 5-méthyl-4-hexénol **E** en 2-isopropyltétrahydrofurane **5-E'** en présence de $\text{Al}(\text{OTf})_3$ complexé à l'oxygène

Le tableau 18 représente un récapitulatif des énergies d'activation et des chaleurs de réaction observées pour la cyclisation de **E** en **5-E'** dans les figures 46 à 49.

Tableau 18 : Principales caractéristiques des points stationnaires dans la cyclisation de **E** en 2-isopropyltétrahydrofurane **5-E'**

Figure	Points stationnaires	Energie (Kcal/mol)	ΔE
Figure 46	5-méthyl-4-hexénol E	-68,8	0
	ET	-5,7	+63,1
	2-isopropyl-THF 5-E'	-72,4	-3,6
Figure 47	5-méthyl-4-hexénol E + AlCl ₃ sur O	-216,8	0
	ET	-152,9	+63,9
	Produit 5-E' + AlCl ₃	-218,4	-1,6
Figure 48	5-méthyl-4-hexénol E + AlCl ₃ sur la double liaison	-208,3	0
	ET	-147,1	+61,2
	2-isopropyl-THF 5-E' + AlCl ₃	-218,6	-10,3
Figure 49	5-méthyl-4-hexénol E + Al(OTf) ₃ sur O	-923,2	0
	ET ₁	-900,6	+22,6 (E _{a1})
	Intermédiaire réactionnel	-908,3	+14,9
	ET ₂	-892,9	+15,4 (E _{a2})
	2-isopropyl-THF 5-E' + Al(OTf) ₃	-922,5	+0,7

E_a = 30,3 kcal/mol

b) Cyclisation du 5-méthyl-4-hexénol **E** en 2,2-diméthyltétrahydropyrane **6-E'**

La cyclisation du 5-méthyl-4-hexénol **E** a ensuite été étudiée pour la formation du 2,2-diméthyltétrahydropyrane **6-E'**.

La figure 50 représente l'étude théorique de cette réaction sans catalyseur. Dans ce cas, la formation de **6-E'** nécessite une énergie d'activation de 81,5 kcal/mol alors qu'à partir du 4-penténol **D**, cette énergie était plus faible d'environ 10 kcal/mol pour la formation de **6-D'**. La chaleur de réaction observée dans ce cas est faible, de -3,5 kcal/mol.

L'énergie d'activation nécessaire pour la formation du 2,2-diméthyltétrahydropyrane **6-E'** est plus élevée, de 18,4 kcal/mol, que celle requise pour la formation du 2-méthyltétrahydrofurane **5-D'**.

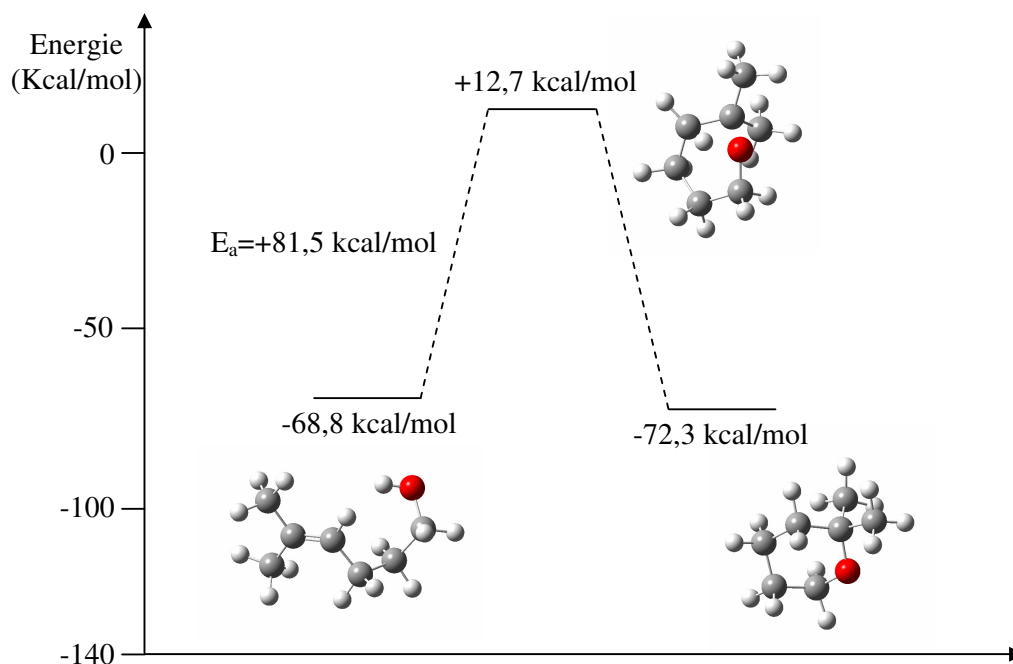


Figure 50 : Cyclisation du 5-méthyl-4-hexénol **E** en 2,2-diméthyltétrahydropyrane **6-E'** sans catalyseur

Comme auparavant, la cyclisation de **E** en 2,2-diméthyltétrahydropyrane **6-E'** a été examinée en présence de AlCl_3 coordonné soit à l'oxygène (Figure 51) soit à la double liaison (Figure 52). Quand AlCl_3 est complexé à l'oxygène, l'énergie d'activation (88,6 kcal/mol) est plus élevée que sans catalyseur et nous observons une déstabilisation globale par rapport au réactif de départ.

Par contre, la complexation de AlCl_3 à la double liaison indique que l'énergie d'activation est plus faible (77,8 kcal/mol) que sans catalyseur ou avec AlCl_3 complexé à l'oxygène, la chaleur de réaction étant de -6,0 kcal/mol. Nous constatons que les énergies d'activation calculées sont plus élevées pour la formation du 2,2-diméthyltétrahydropyrane **6-E'** que pour celui à 5 chaînons **5-E'**. La sélectivité observée par les calculs théoriques en présence de AlCl_3 prévoit la formation préférentielle du 2-isopropyltétrahydrofurane **5-E'**. D'un point de vue expérimental, nous avons observé la formation sélective du 2,2-diméthyltétrahydropyrane **6-E'** en présence de triflate métallique.

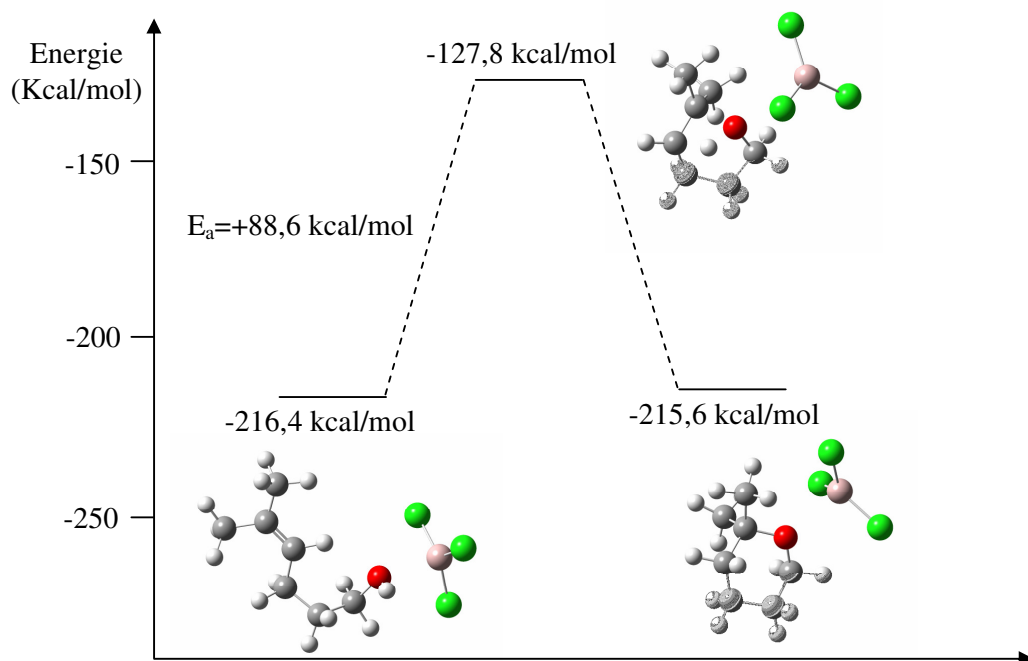


Figure 51 : Cyclisation du 5-méthyl-4-hexénol **E** en 2,2-diméthyltétrahydropyrane **6-E'** en présence de AlCl_3 complexé à l'oxygène

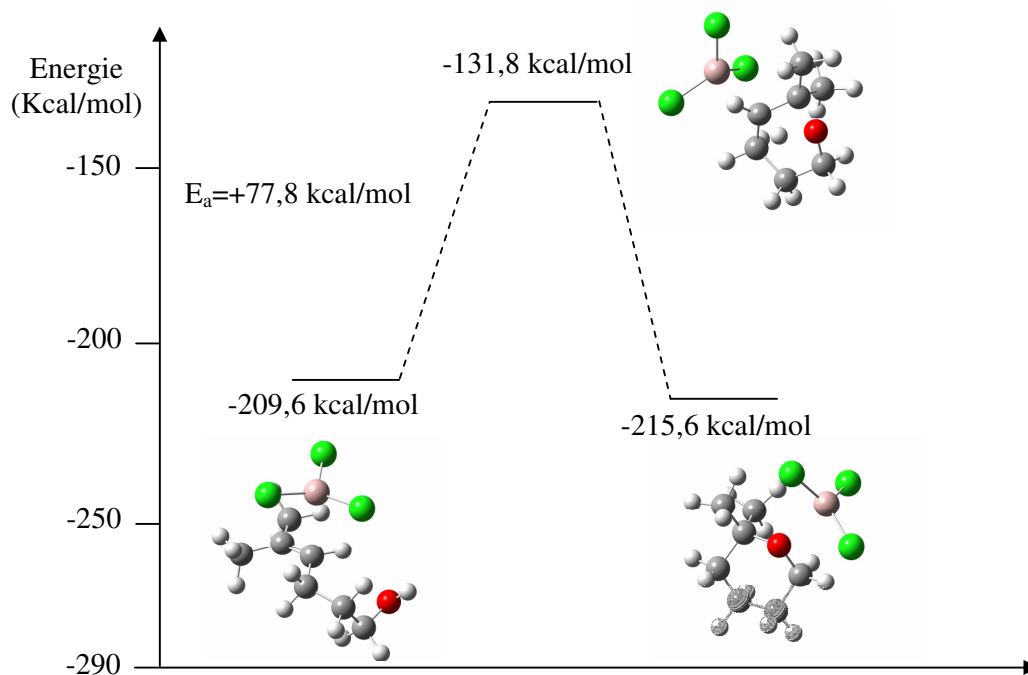


Figure 52 : Cyclisation du 5-méthyl-4-hexénol **E** en 2,2-diméthyltétrahydropyrane **6-E'** en présence de AlCl_3 complexé à la double liaison

La cyclisation de **E** en **6-E'** en présence de $\text{Al}(\text{OTf})_3$ a été réalisée uniquement dans le cas où l'aluminium est complexé à l'oxygène (Figure 53). Le chemin réactionnel de cette réaction indique qu'il y a deux états de transition, le second étant plus bas en énergie que le premier. Dans ce processus de cyclisation de **E** en **6-E'**, l'énergie d'activation totale est de 22,4 kcal/mol. Cette énergie est beaucoup plus faible comparée aux valeurs de 77-90 kcal/mol obtenues sans catalyseur ou en présence de AlCl_3 .

Si nous comparons les énergies d'activation de **E** en **5-E'** par rapport à **6-E'**, les calculs théoriques montrent que le cycle à 6 chaînons serait obtenu préférentiellement au cycle à 5 (E_a de 22,4 kcal/mol vs 30,3 kcal/mol). Ces calculs théoriques sont en accord avec nos résultats expérimentaux car le cycle **6-E'** est obtenu sélectivement.

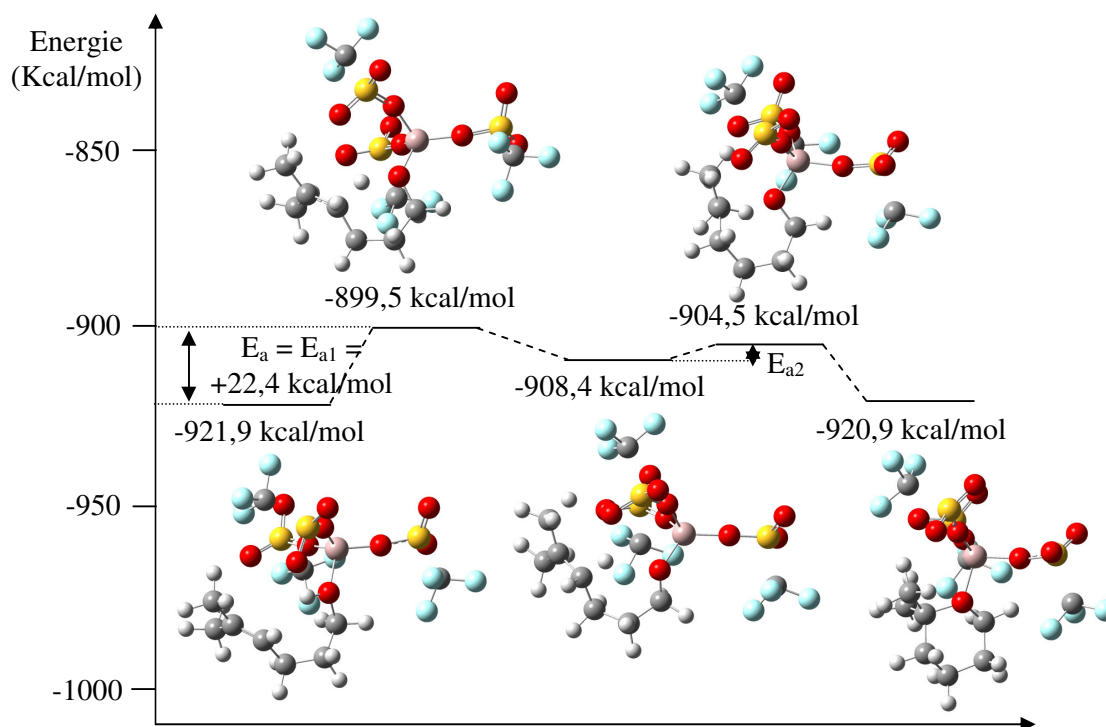


Figure 53 : Cyclisation du 5-méthyl-4-hexénol **E** en 2,2-diméthyltétrahydropyran **6-E'** en présence de $\text{Al}(\text{OTf})_3$ complexé à l'oxygène

Le tableau 19 ci-dessous représente les énergies d'activation et les chaleurs de réaction calculées pour la cyclisation de **E** en **6-E'** dans les figures 50 à 53.

Tableau 19 : Principales caractéristiques des points stationnaires dans la cyclisation de **E** en 2,2-diméthyltétrahydropyrane **6-E'**

Figure	Points stationnaires	Energie (Kcal/mol)	ΔE
Figure 50	5-méthyl-4-hexénol E	-68,8	0
	ET	+12,7	+81,5
	2,2-Diméthyl-THP 6-E'	-72,3	-3,5
Figure 51	5-méthyl-4-hexénol E + AlCl ₃ sur O	-216,4	0
	ET	-127,8	+88,6
	2,2-Diméthyl-THP 6-E' + AlCl ₃	-215,6	+0,8
Figure 52	5-méthyl-4-hexénol E + AlCl ₃ sur la double liaison	-209,6	0
	ET	-131,8	+77,8
	2,2-Diméthyl-THP 6-E' + AlCl ₃	-215,6	-6,0
Figure 53	5-méthyl-4-hexénol E + Al(OTf) ₃ sur O	-921,9	0
	ET ₁	-899,5	+22,4 (E _{a1})
	Intermédiaire réactionnel	-908,4	+13,5
	ET ₂	-904,5	+3,9 (E _{a2})
	2,2-Diméthyl-THP 6-E' + Al(OTf) ₃	-920,9	+1,0

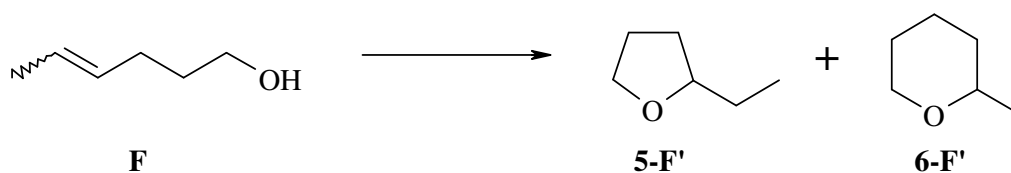
E_a = +22,4 kcal/mol

Comme précédemment, la cyclisation en présence de Al(OTf)₃ complexé au groupement hydroxyle de **E** diminue considérablement la barrière énergétique d'activation. L'énergie d'activation passe de 30,3 kcal/mol, pour la formation du 2-isopropyltétrahydrofurane **5-E'**, à 22,4 kcal/mol pour celle du 2,2-diméthyltétrahydropyrane **6-E'**. Nous avons calculé la proportion de **5-E'** et **6-E'** à partir des énergies d'activation correspondantes à leur formation, par la loi d'Arrhenius à 25 °C. La sélectivité en **5-E'**/**6-E'** prévue par les calculs théoriques serait de 0,01/99,99, ce qui est proche des proportions obtenues expérimentalement. En effet, nous avons observé la formation exclusive du 2-diméthyltétrahydropyrane **6-D'**.

V.2.3. Etudes théoriques semi-empiriques de la cyclisation du (Z)- et (E)-4-hexénol en présence de $\text{Al}(\text{OTf})_3$

Comme deuxième exemple de substitution de la double liaison, l'étude théorique de la cyclisation des (Z)- et (E)-4-hexénol **F**, possédant une double liaison 1,2-disubstituée, a été réalisée. La réaction de **F** peut conduire à la formation du 2-éthyltétrahydrofurane **5-F'** ou à celle du 2-méthyltétrahydropyrane **6-F'** (Equation 117). D'un point de vue expérimental, la cyclisation de (E)-**F** a conduit à la formation d'un mélange **5-F'** et **6-F'** dans des proportions 92:8.

Pour ce substrat, l'étude théorique a été réalisée pour la cyclisation du (Z)- et du (E)-**F** uniquement en présence de $\text{Al}(\text{OTf})_3$ complexé à au groupement hydroxyle.



Equation 117

Les chemins réactionnels concernant la cyclisation du (Z)- et du (E)-4-hexénol **F** en 2-éthyltétrahydrofurane **5-F'** sont représentés respectivement dans les figures 54 et 55 et indiquent que la réaction passe par un seul état de transition. Cette cyclisation nécessite dans les deux cas, (Z) et (E), une énergie d'activation d'environ 30 kcal/mol, la chaleur de réaction étant de -3 à -4 kcal/mol. Cette énergie d'activation est proche de celle nécessaire pour la cyclisation de **D** ou de **E** en éther cyclique à 5 chaînons avec le même catalyseur.

Les figures 56 et 57 représentent les chemins réactionnels des cyclisations du (Z)- et (E)-**F** en 2-méthyltétrahydropyrane **6-F'** et montrent la présence de deux états de transition proches en énergie.

Les résultats théoriques concernant la cyclisation du (Z)-4-hexénol **F** indiquent que la formation du 2-éthyltétrahydrofurane **5-F'** ($E_a = 30,4$ kcal/mol) est défavorisée par rapport à celle du 2-méthyltétrahydropyrane **6-F'** ($E_a = 24,6$ kcal/mol). Les calculs théoriques selon la loi d'Arrhenius en utilisant les énergies d'activation calculées permettent de déterminer le rapport **5-F'**/**6-F'** (à 25 °C), qui serait alors de 99,99/0,01.

Dans le cas de la cyclisation du (*E*)-4-hexénol **F**, l'énergie d'activation est moins importante pour la formation de **5-F'** ($E_a = 30,8$ kcal/mol) que pour celle de **6-F'** (34,3 kcal/mol). Ces résultats théoriques sont en accord avec les résultats expérimentaux obtenus. Si nous effectuons les mêmes calculs que précédemment en utilisant la loi d'Arrhenius à 25 °C, le rapport **5-F'**/**6-F'** serait alors inversé en faveur du 2-éthyltétrahydrofurane **5-F'** (66/34).

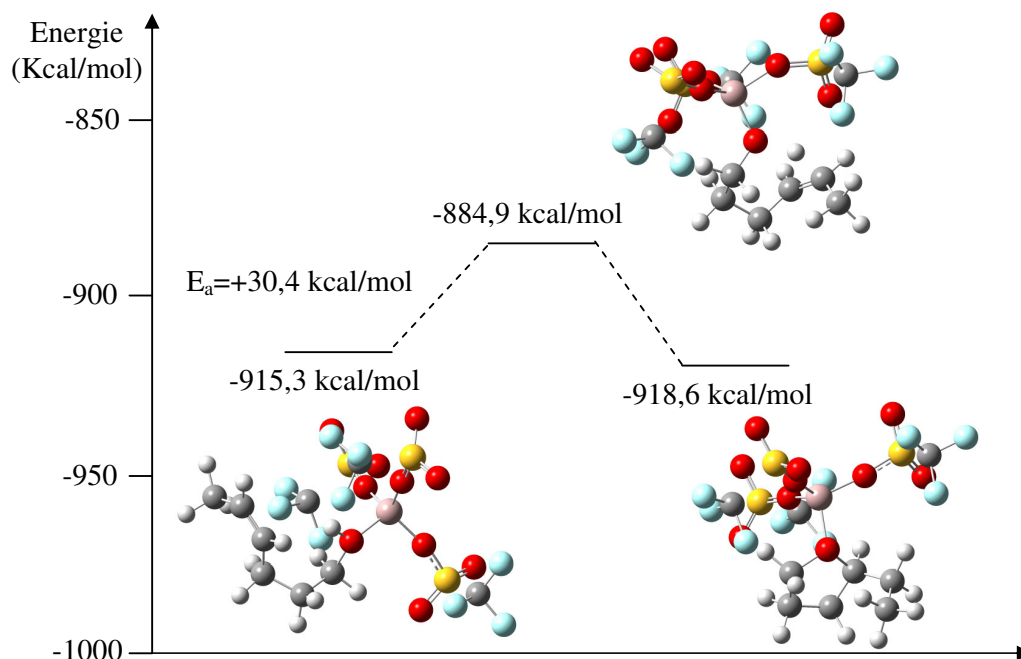


Figure 54 : Cyclisation du (*Z*)-4-hexénol **F** en 2-éthyltétrahydrofurane **5-F'** en présence de $\text{Al}(\text{OTf})_3$ complexé à l'oxygène

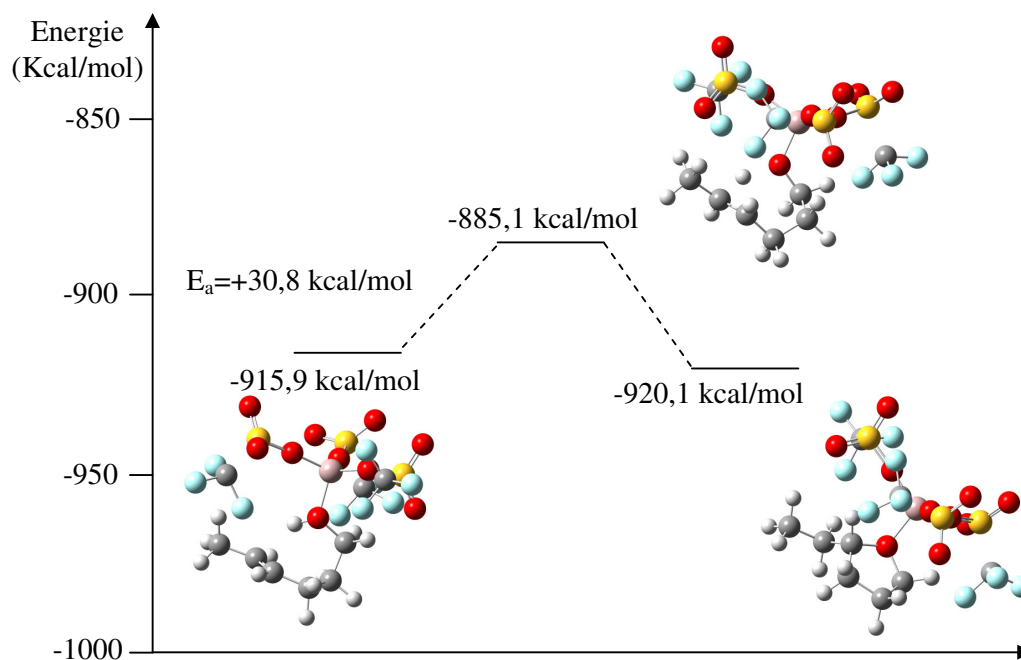


Figure 55 : Cyclisation du (E)-4-hexénol **F** en 2-éthyltétrahydrofurane **5-F'** en présence de $\text{Al}(\text{OTf})_3$ complexé à l'oxygène

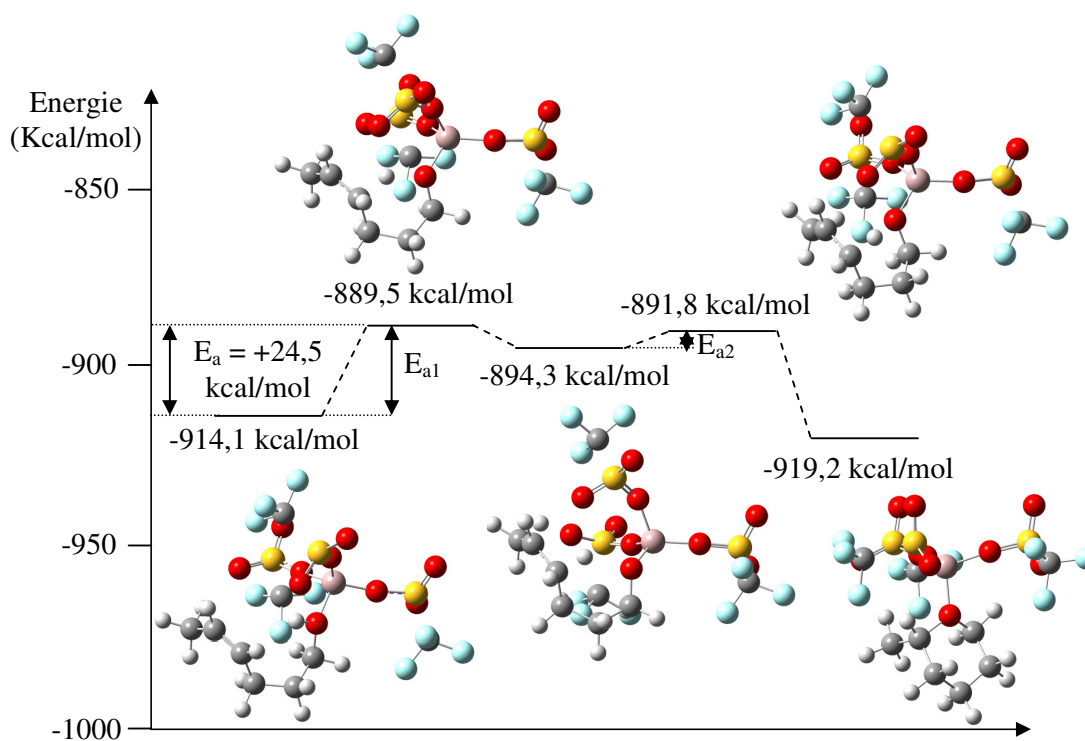


Figure 56 : Cyclisation du (Z)-4-hexénol **F** en 2-méthyltétrahydropyrane **6-F'** en présence de $\text{Al}(\text{OTf})_3$ complexé à l'oxygène

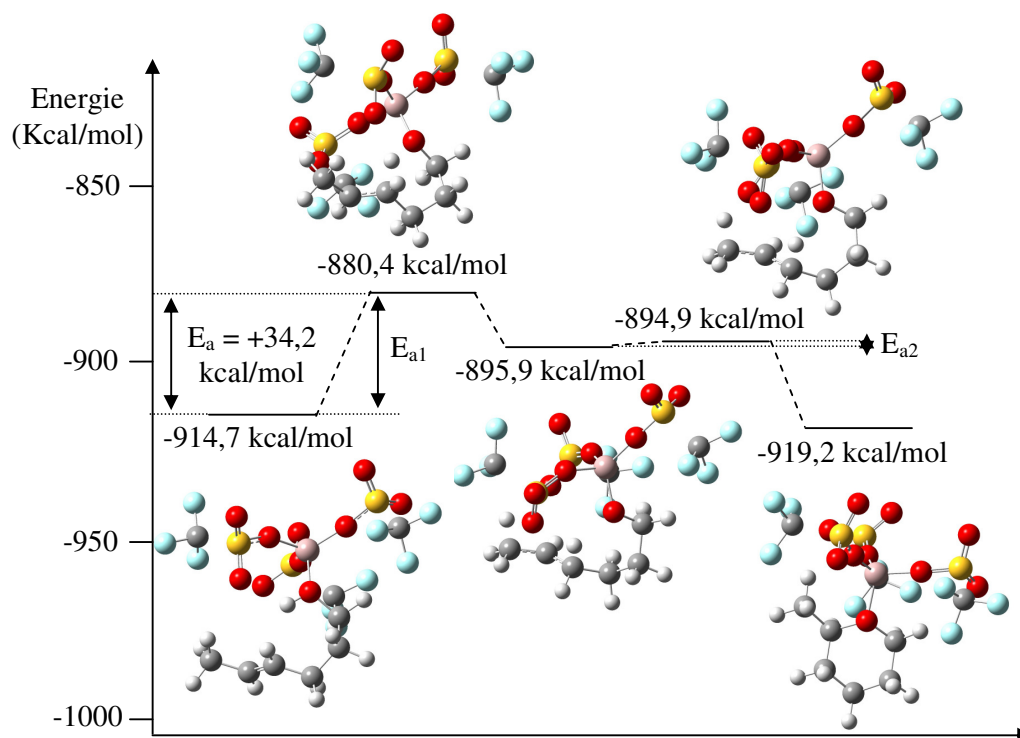


Figure 57 : Cyclisation du (*E*)-4-hexénol **F** en 2-méthyltétrahydropyrane **6-F'** en présence de $\text{Al}(\text{OTf})_3$ complexé à l'oxygène

Les énergies d'activation et les chaleurs de réaction obtenues pour les différents points stationnaires de la cyclisation du (*Z*)- et du (*E*)-4-hexénol **F** en éthers cycliques à 5 ou 6 chaînons sont regroupées ci-dessous dans le tableau 20.

Tableau 20 : Principales caractéristiques des points stationnaires dans la cyclisation du (Z)- et (E)-4-hexénol **F**

Figure	Points stationnaires	Energie (Kcal/mol)	ΔE
Figure 54	(Z)-4-hexénol F + Al(OTf) ₃ sur O	-915,3	0
	ET	-884,9	+30,4
	2-éthyl-THF 5-F' + Al(OTf) ₃	-918,6	-3,3
Figure 55	(E)-4-hexénol F	-915,9	0
	ET	-885,1	+30,8
	2-éthyl-THF 5-F' + Al(OTf) ₃	-920,1	-4,2
Figure 56	(Z)-4-hexénol F + Al(OTf) ₃ sur la double liaison	-914,1	0
	ET ₁	-889,5	+24,6 (E _{a1})
	Intermédiaire réactionnel	-894,3	+19,8
	ET ₂	-891,8	+2,5 (E _{a2})
	2-méthyl-THP 6-F' + Al(OTf) ₃	-912,9	-1,2
Figure 57	(E)-4-hexénol F + Al(OTf) ₃ sur O	-914,7	0
	ET ₁	-880,4	+34,3 (E _{a1})
	Intermédiaire réactionnel	-895,9	+18,8
	ET ₂	-894,9	+1,0 (E _{a2})
	2-méthyl-THP 6-F' + Al(OTf) ₃	-919,2	-4,5

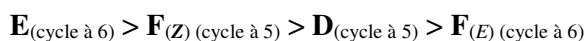
Concernant la cyclisation du (Z)-4-hexénol **F** en présence de Al(OTf)₃ complexé à l'oxygène de **F**, les énergies d'activation sont faibles (d'environ 24 kcal/mol à 34 kcal/mol) comme dans le cas des cyclisations de **D** et **F** où Al(OTf)₃ était complexé au groupement hydroxyle de l'alcool. Le cas le plus favorable de cyclisation de **F** concerne la formation du 2-méthyltétrahydropyrane **6-F'** à partir du (Z)-hexénol (Figure 56). L'étude théorique de la cyclisation du (E)-4-hexénol suggère la formation préférentielle du 2-éthyltétrahydrofurane **5-F'** comme nous l'avons observé expérimentalement.

D'une manière générale, l'étude théorique de la cyclisation de **D**, **E** et **F** réalisée sans catalyseur, en présence de AlCl_3 ou de $\text{Al}(\text{OTf})_3$ nous indique clairement que lorsque $\text{Al}(\text{OTf})_3$ est complexé au groupement hydroxyle, l'abaissement de la barrière énergétique d'activation est significatif. Cet abaissement est sans doute dû au fait que, dans l'état de transition, la liaison O-H est plus longue, et, par conséquent cassée plus facilement et plus tôt. Ceci conduit à une acidification du proton plus importante en présence de $\text{Al}(\text{OTf})_3$ et donc à une cycloisomérisation plus efficace.

La comparaison entre la complexation de $\text{Al}(\text{OTf})_3$ à l'oxygène ou à la double liaison des alcools **D-F** montre que la complexation sur l'oxygène conduit à une plus forte stabilisation de l'état de transition.

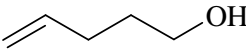
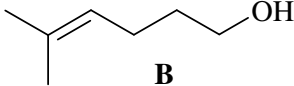
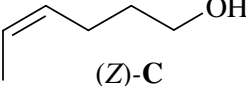
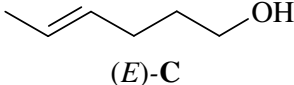
Au niveau de la sélectivité préférentielle entre le cycle à 5 ou 6 chaînons, les résultats des calculs montrent que la cyclisation de **D** et trans-**F** conduirait préférentiellement au cycle à 5 chaînons alors que celle de **E** et (Z)-**F** conduirait plutôt au cycle à 6 chaînons. Nos résultats expérimentaux dans le cas de **D**, **E** et (E)-**F** sont en accord avec les calculs théoriques.

La comparaison des calculs théoriques entre la sélectivité préférentielle de la cyclisation et la substitution de la double liaison (Tableau 21) suggère l'ordre de réactivité suivant pour la formation plutôt du cycle à 5 ou du cycle à 6 chaînons :



D'un point de vue de la substitution de la double liaison, les calculs théoriques indiquent que le composé **E** le plus substitué présente l'énergie d'activation la plus basse et donc constitue l'alcool le plus facile à cycliser. Suivrait la cyclisation de l'alcool insaturé (Z)-**F** puis celle de du composé **D** et de (E)-**F** (Tableau 21). Cet ordre de réactivité théorique ($\mathbf{E} > \mathbf{F}_{(\text{Z})} > \mathbf{D} > \mathbf{F}_{(\text{E})}$) n'est pas totalement en accord avec l'ordre de réactivité observé expérimentalement ($\mathbf{E} > \mathbf{F}_{(\text{E})} > \mathbf{D}$). L'ordre observé dans nos conditions catalytiques de cyclisation suit celui de la substitution décroissante sur la double liaison.

Tableau 21 : Récapitulatif des énergies d'activation obtenues par les calculs théoriques pour la cyclisation des alcools **D**, **E** ou **F** en éther cyclique à 5 ou 6 chaînons

Alcool insaturé	E _a (formation du cycle à 5) (kcal/mol)	E _a (formation du cycle à 6) (kcal/mol)	Proportion d'éthers formée expérimentalement cycle à 5 : cycle à 6
 A	+27,14	+30,04	100 : 0
 B	+30,29	+22,38	0 : 100
 (Z)-C	+30,40	+24,54	-
 (E)-C	+30,87	+34,23	92 : 8

VI. Mécanismes proposés et conclusion

De façon similaire au mécanisme de cyclisation d'alcools insaturés en milieu protique, nous avons envisagé divers chemins réactionnels possibles pour la cyclisation d'alcools insaturés en présence de triflate métallique, représenté par M^+ dans la figure 58.

Quatre chemins réactionnels ont ainsi été envisagés :

- le premier, (a), dans lequel le métal serait coordonné préférentiellement à la double liaison avec un processus similaire à la cycloisomérisation en milieu protique,
- le second, (b), dans lequel le métal serait complexé uniquement à l'oxygène avec un transfert de proton sur la double liaison,
- le troisième, (c), dans lequel le métal serait coordonné à la fois à la double liaison et à l'oxygène, avec une charge positive distribuée entre la double liaison, le proton et l'oxygène,
- et le dernier, (d), où un M^+ serait complexé à la double liaison et un M^+ à l'oxygène de la même molécule.

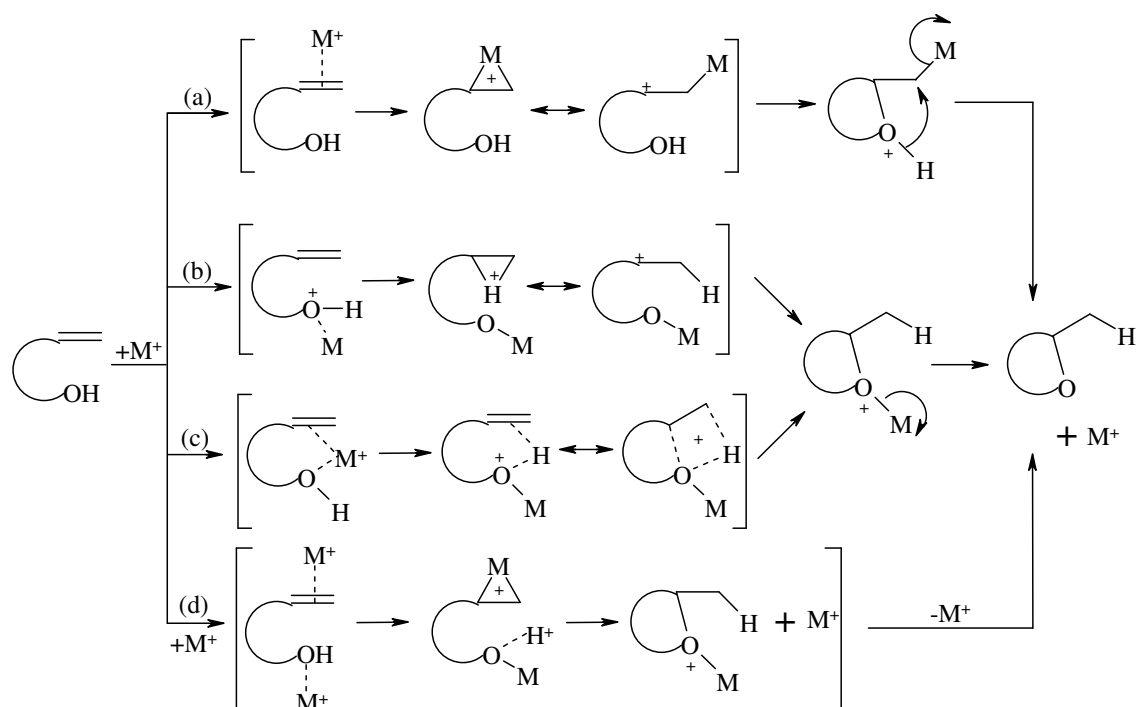


Figure 58 : Mécanismes proposés concernant la cyclisation d'alcools insaturés en présence de triflates métalliques

D'après l'étude réalisée concernant la cyclisation du 6-méthyl-5-heptèn-2-ol deutéré, ces quatre mécanismes sont envisageables puisqu'il s'agit dans tous les cas d'une cycloisomérisation où le proton du groupement hydroxyle est retrouvé sur la molécule cyclique finale.

Cependant, le mécanisme proposé voie (a) serait à exclure puisque nous avons constaté, d'après les calculs théoriques et l'étude par R.M.N., que le métal se complexait de manière préférentielle à l'oxygène.

Le mécanisme (b) serait envisageable puisque les calculs théoriques ont montré que la complexation du triflate d'aluminium à l'oxygène conduisait à une acidification du H de l'alcool et que la cyclisation était probablement plus favorable énergétiquement. Néanmoins, la cyclisation du diène-1,6 en présence de triflate d'étain ainsi que l'étude par R.M.N. de la complexation du triflate d'aluminium au (Z)-4-décénol ont montré qu'il y avait également des évidences d'une complexation du cation métallique à la double liaison.

Le mécanisme qui paraît alors le plus plausible serait la voie (c) dans laquelle le métal serait à la fois coordonné à la double liaison et à l'oxygène. Les calculs théoriques concernant cette double complexation du métal n'ont pas été réalisés, cette voie mécanistique reste donc envisageable.

Concernant la complexation par deux molécules de catalyseur suivant la voie (d), les calculs théoriques n'ayant pas été réalisés. Ce mécanisme paraît tout de même peu probable d'un point de vue entropique, puisque $[M^+]$ est utilisé en quantité catalytique dans nos réactions.

E. SYNTHÈSE DE DIVERS HÉTÉROCYCLES SOUFRES

I. Synthèse de thioéthers cycliques par cyclisation de thiols insaturés

Les composés soufrés volatiles représentent 10% de tous les composés volatiles identifiés dans les produits comestibles. De manière générale, leur seuil de perception est bas et, présents en faible concentration, ils contribuent de façon significative à l'arôme de nombreux aliments et boissons.^{208,209} Ils sont par exemple d'une grande importance dans la contribution de l'arôme de certains fruits tels que le fruit de la passion²¹⁰⁻²¹², le cassis²¹³ et le pamplemousse.^{214,215} Parmi les hétérocycles soufrés, une sous-famille d'intérêt en arômes et parfums est constituée par les hétérocycles soufrés et oxygénés de type oxathiane. Certains 1,3-oxathianes (sous leur forme racémique) possèdent des propriétés organoleptiques intéressantes et présentent un intérêt industriel (Figure 59).²¹⁶

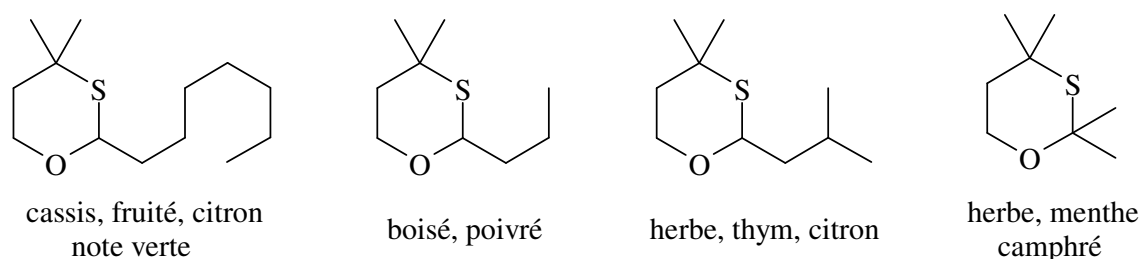


Figure 59 : Exemples de 1,3-oxathianes intéressants en chimie des arômes et parfums

Afin de préparer des analogues soufrés des éthers cycliques précédents, nous nous sommes proposés d'appliquer la méthode de cyclisation catalytique à une série de thiols insaturés. La synthèse de divers thiols insaturés a tout d'abord été réalisée à partir des alcools correspondants. L'étude de la cyclisation de ces thiols a ensuite été examinée en présence de triflate d'aluminium, mais également d'acide triflique. La réactivité des thiols insaturés vis-à-vis du triflate d'aluminium a ainsi pu être comparée à celle des alcools insaturés analogues.

Dans cette partie, les thiols insaturés diversement substitués que nous avons préparés seront numérotés de **21a** à **21z** (Figure 60). Comme précédemment, les thioéthers cycliques formés à 5 chaînons porteront les numéros **22a-z**, et ceux à 6 chaînons **23a-z**. Les divers autres produits formés à partir des thiols insaturés **21a** à **21z** seront ensuite numérotés **24a-z**, **25a-z**...

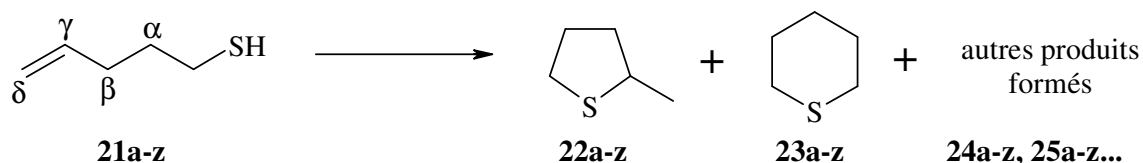


Figure 60

I.1. Rappels bibliographiques

De façon générale, l'addition d'un thiol sur une double liaison peut être réalisée soit par réaction électrophile impliquant des procédés ioniques, soit par la biais de réaction radicalaire.²¹⁷

Alors que très peu d'exemples ont été décrits par l'utilisation d'électrophiles, la réaction par voie radicalaire constitue la voie la plus couramment décrite dans la littérature.²¹⁸⁻²²¹

L'addition radicalaire d'un thiol sur une double liaison est une réaction typique en chaîne, et est initiée par conséquent par l'addition de peroxydes, de dérivés "azo" ou par exposition aux UV ou à d'autres irradiations. Le produit initial formé est le radical thiyle, qui s'additionne ensuite sur le substrat insaturé pour former un radical carboné. Ce radical réagit avec une molécule de thiol pour conduire au produit final et à un nouveau radical thiyle, propageant ainsi la chaîne radicalaire (Figure 61).²¹⁸

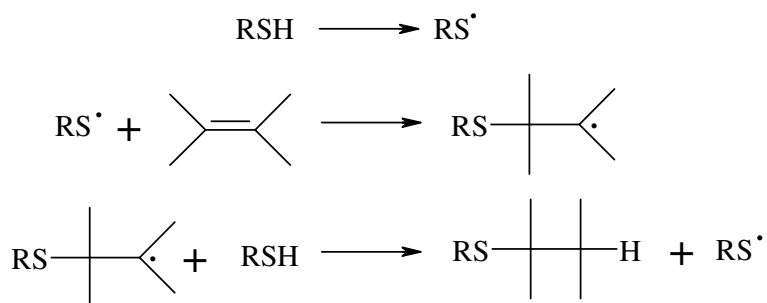
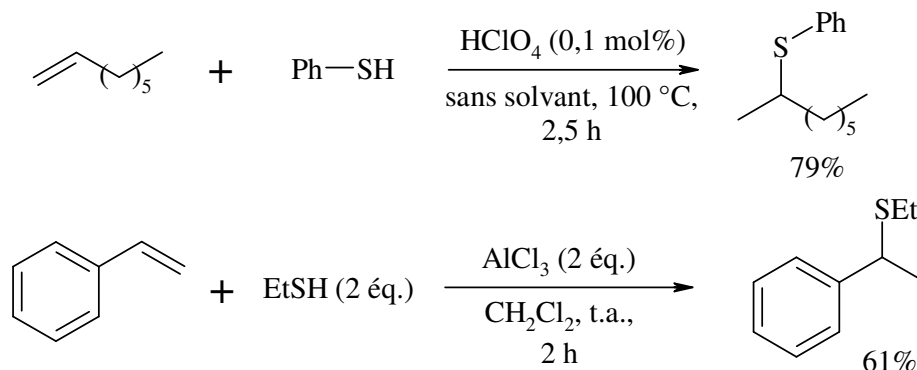


Figure 61 : Mécanisme radicalaire d'addition d'un thiol sur un alcène

Comme dans les additions radicalaires typiques, l'addition du thiol sur la double liaison est de type *anti*-Markownikoff. Ceci peut être expliqué par la formation préférentielle du radical carboné intermédiaire le plus stable, c'est-à-dire le plus substitué. Par conséquent, l'addition du radical thiyle a lieu sur le carbone le moins substitué de l'alcène, conduisant au radical intermédiaire le plus stable.

Concernant l'addition d'un thiol sur un alcène en milieu électrophile, peu d'exemples ont été décrits par l'utilisation d'acides protiques tels que l'acide sulfurique, perchlorique ou *p*-toluènesulfonique^{222,223} ainsi qu'en présence de résines échangeuse d'ions²²⁴, ou encore d'acides de Lewis tels que TiCl_4 ou AlCl_3 .^{225,226} Le mécanisme de la réaction est alors différent de celui observé en milieu radicalaire, et la sélectivité de l'addition est inversée. En effet, le produit d'addition est de type Markownikoff et est obtenu par attaque du thiol sur le carbone le plus substitué. Par exemple, l'addition du thiophénol sur le 1-octène en présence d'acide perchlorique conduit au thioéther issu de l'attaque du thiol sur le carbocation le plus substitué (Equation 118).²²³ La sélectivité observée est similaire en présence d'un acide de Lewis pour l'addition du thiol sur le styrène.²²⁵



Equation 118

Comme dans les cas de l'addition intermoléculaire des thiols sur les alcènes, la cyclisation intramoléculaire de thiols insaturés a été le plus souvent décrite par réaction radicalaire en présence d'initiateurs de radicaux tels que l'azabis(isobutyronitrile) (AIBN)²²⁷⁻²²⁹ ou de lumière²³⁰⁻²³² (photochimie). La sélectivité de cette réaction est également de type *anti*-Markownikoff, le thioéther cyclique formé étant issu de la cyclisation sur le carbone le moins substitué. La figure 62 représente le mécanisme de la cyclisation d'un thiol insaturé en milieu radicalaire en comparaison avec celle réalisée en milieu protique et permet d'illustrer la différence de sélectivité entre ces deux types de réactions.

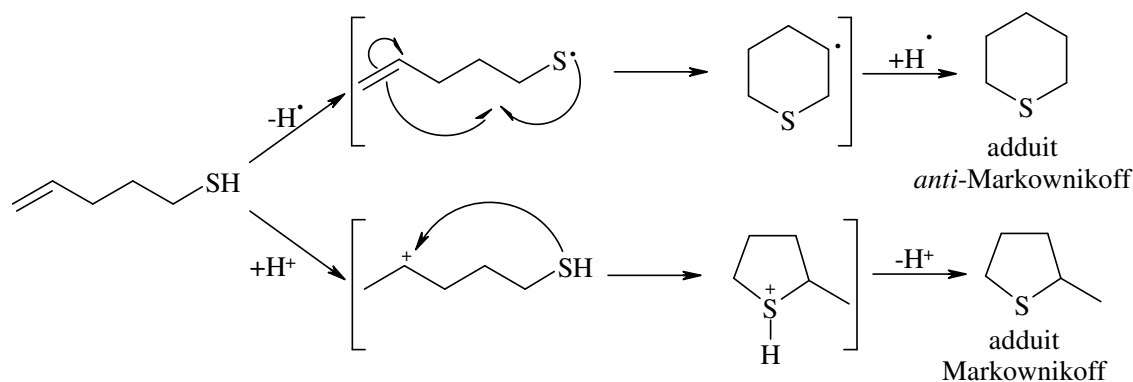
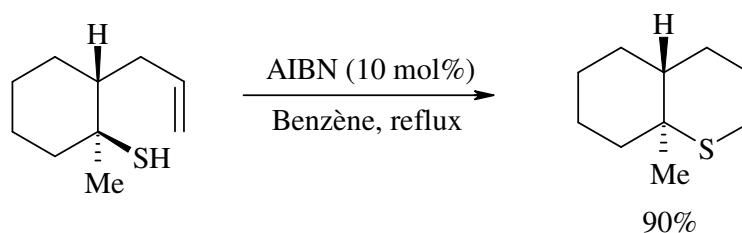


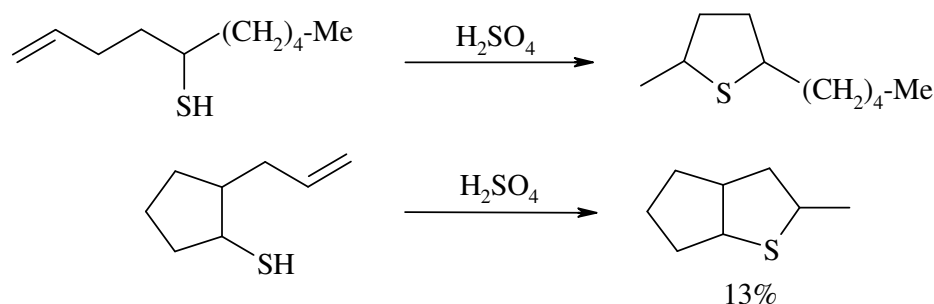
Figure 62 : Mécanisme de cyclisation d'un thiol insaturé en milieu radicalaire et en milieu protique

Cette sélectivité a par exemple été observée dans le cadre de la synthèse de *trans*- et de *cis*-thiodécalines à partir des thiols insaturés correspondants en présence de 10% molaire d'AIBN dans le benzène à reflux (Equation 119).²³³



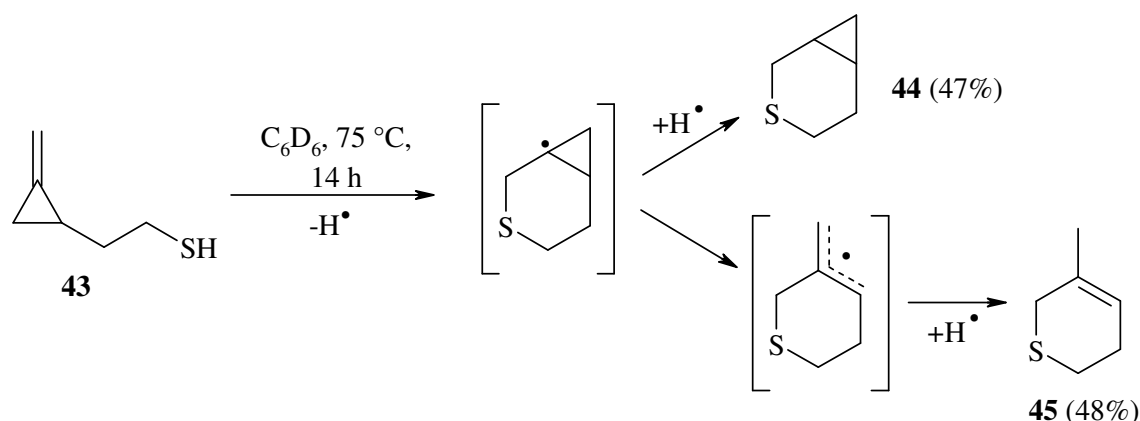
Equation 119

Il existe très peu d'exemples décrivant l'addition intramoléculaire d'un thiol sur une double liaison en présence d'électrophiles. A notre connaissance, aucune réaction de cyclisation de thiols insaturés n'a été décrite dans la littérature par l'utilisation d'acides de Lewis. En milieu protique, le seul article provient d'un journal russe.²³⁴ Les schémas réactionnels des réactions décrites dans cet article mentionnent que la cyclisation est réalisée en présence d'acide sulfurique, la quantité n'étant pas spécifiée et seulement quelques rendements assez faibles sont indiqués (Equation 120). Dans ce seul exemple, la sélectivité suit la règle de Markownikoff (comme dans la figure 59) et est inversée par rapport à celle observée en milieu radicalaire.



Equation 120

Seuls quelques cas particuliers, tels que les bicyclopropylidènes ou les méthylèncyclopropanes qui comportent des structures tendues et où l'addition de thiol sur la double liaison a été réalisée sans initiateur ont été décrits dans la littérature.²³⁵ Ainsi, par chauffage dans le benzène deutéré, le thiol insaturé **43** a conduit à un mélange de composés **44** et **45**, issu de la cyclisation du radical thiyle, formé par coupure homolytique de la liaison S-H, sur la double liaison (Equation 121).



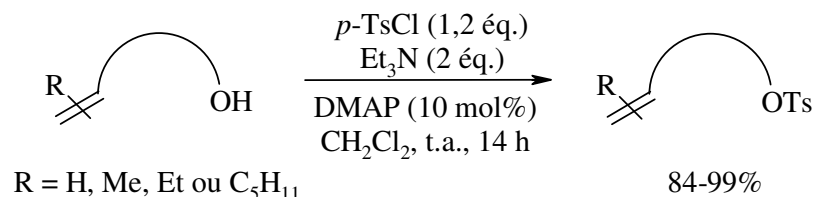
Equation 121

Dans cette étude bibliographique, nous pouvons constater qu'il existe très peu d'exemples où la cyclisation de thiols sur une double liaison soit décrite en milieu protique. En effet, cette réaction a plutôt été étudiée en milieu radicalaire. Par ailleurs, l'utilisation d'acides de Lewis en tant que catalyseurs n'est décrite que dans deux cas pour la réaction intermoléculaire d'addition de thiol sur la double liaison. La réaction de cyclisation intramoléculaire de thiols insaturés catalysée par des acides de Lewis n'a, à notre connaissance, jamais été reportée dans la littérature. Ainsi, l'utilisation de triflates métalliques constituerait le premier exemple de catalyse pour cette réaction de cyclisation.

I.2. Préparation de divers thiols insaturés

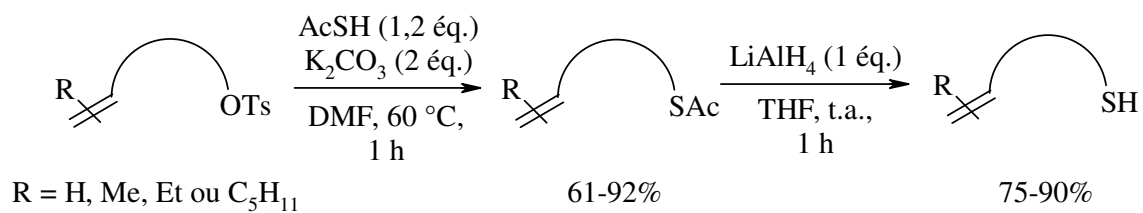
La conversion d'alcools en thiols peut être réalisée par diverses voies de synthèse.²³⁶⁻²⁴⁰ La réaction de Mitsunobu, par exemple, permet l'obtention d'un thioacétate à partir d'un alcool en présence de triphénylphosphine, de DIAD (diisopropylazodicarboxylate) et d'acide thioacétique.²³⁶ Le thioacétate est ensuite réduit en thiol par l'hydrure d'aluminium et de lithium. Les alcools peuvent également être convertis en thiols *via* leur transformation en groupement partant suivi de la substitution nucléophile par un thiolate ou un thioacétate.^{237,238} Le traitement d'alcools benzyliques avec le réactif de Lawesson (2,4-disulfure de 2,4-bis(4-méthoxyphényl)-1,2,3,4-dithiadiphosphétane) a également permis l'obtention des thiols correspondants.^{239,240}

Dans notre cas, la préparation des thiols insaturés a été réalisée à partir des alcools insaturés correspondants, via un intermédiaire tosylate. Une série de tosylates a été préparée à partir du chlorure de l'acide *p*-toluènesulfonique (*p*-TsCl) en présence de triéthylamine et de 4-diméthylaminopyridine (DMAP) avec de bons rendements allant de 84 à 99% (Equation 122).



Equation 122

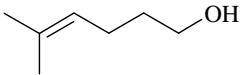
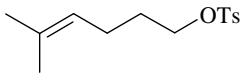
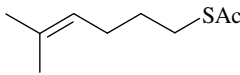
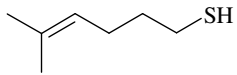
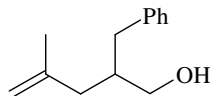
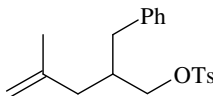
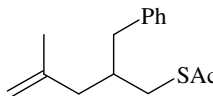
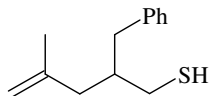
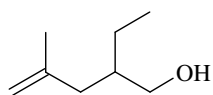
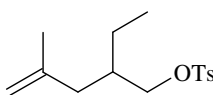
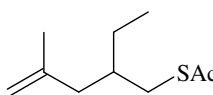
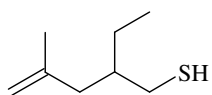
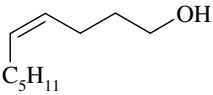
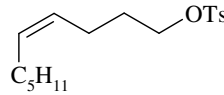
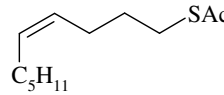
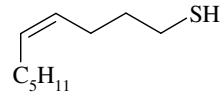
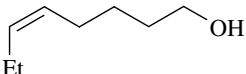
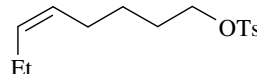
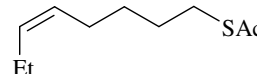
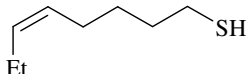
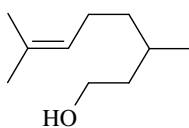
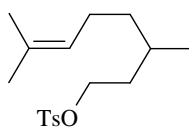
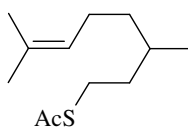
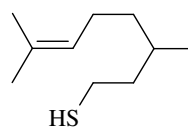
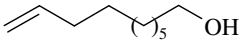
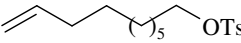
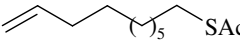
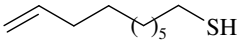
Dans une seconde étape, le thioacétate de potassium est formé *in situ* à partir de l'acide thioacétique et du carbonate de potassium dans le DMF à 60 °C. Il est ensuite mis à réagir avec les tosylates précédemment préparés pour conduire aux dérivés thioacétates correspondants (Equation 123). Les thioacétates ainsi obtenus sont réduits par de l'hydrure d'aluminium et de lithium dans le THF à température ambiante pour conduire aux thiols désirés avec des rendements en produits isolés de 75 à 90%.



Equation 123

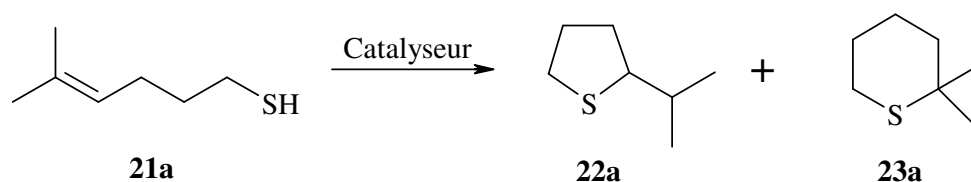
Le tableau 22 résume la préparation des thiols insaturés ainsi que les rendements obtenus concernant la préparation des tosylates dérivés des alcools, ceux obtenus pour les dérivés thioacétates et ceux des différents thiols insaturés.

Tableau 22 : Rendements en tosylate, thioacétates et thiols synthétisés

Alcool de départ	Tosylate d'alcool	Thioacétate	Thiol insaturé
 1c	 89%	 83%	 21a, 88%
 102	 84%	 61%	 21b, 90%
 101	 85%	 78%	 21c, 75%
 1b	 99%	 92%	 21d, 87%
 1k	 92%	 90%	 21e, 79%
 1j	 93%	 71%	 21f, 88%
 1m	 90%	 87%	 21g, 82%

I.3. Cyclisation catalytique de thiols insaturés

La cyclisation du thiol insaturé **21a**, comportant une double liaison trisubstituée, a tout d'abord été examinée en présence d'acide triflique, de triflate d'aluminium et d'AIBN (azabis(isobutyronitrile)). Dans cette cyclisation, deux thioéthers cycliques à 5 et 6 chaînons respectivement **22a** et **23a**, peuvent être formés (Equation 124). Les résultats obtenus sont résumés dans le tableau 23.



Equation 124

Tableau 23 : Cyclisation du thiol insaturé **21a** en présence de divers catalyseurs

Entrée	Catalyseur	Conditions	Conversion	Sélectivité 22a : 23a	Rdt CG (Rdt produit isolé)
1	TfOH (5 mol%)	ClCH ₂ CH ₂ Cl, 84 °C, 30 min	100%	- : 100	100% (80%)
2	Al(OTf) ₃ (5 mol%)	ClCH ₂ CH ₂ Cl, 84 °C, 30 min	100%	- : 100	100% (44%)
3	AIBN (10 mol%)	Toluène, 111 °C, 30 min	100%	100 : -	100% (47%)

En présence de 5% molaire d'acide triflique ou de triflate d'aluminium dans le dichloroéthane à reflux, la cyclisation a été régiospécifique en faveur du thioéther cyclique à 6 chaînons **23a**, obtenu comme produit unique (Entrées 1 et 2).

Il a été intéressant de constater que lors de la cyclisation du même substrat **21a**, en présence de 10% molaire d'AIBN dans le toluène à reflux, la régiosélectivité a été inversée et l'obtention d'un seul produit, le thioéther cyclique à 5 chaînons **22a**, a été observée (Entrée 3).

En effet, en présence de TfOH ou de Al(OTf)₃ (Entrées 1 et 2), le mécanisme est de type cationique et la cyclisation du thiol a lieu sur le carbone le plus substitué comme dans le cas de l'alcool analogue **1c**. Par contre, en présence de AIBN, le mécanisme de la réaction est de

type radicalaire, pour conduire à une espèce intermédiaire de type radical tertiaire plus stable que le secondaire (Figure 63).

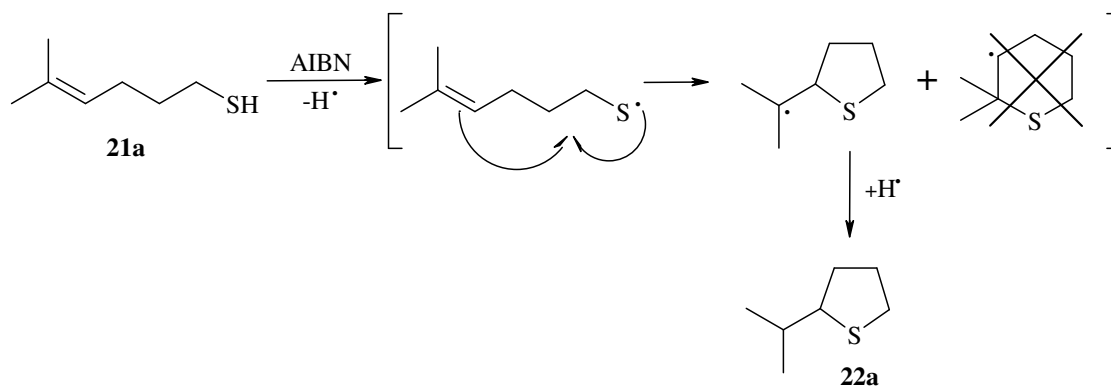
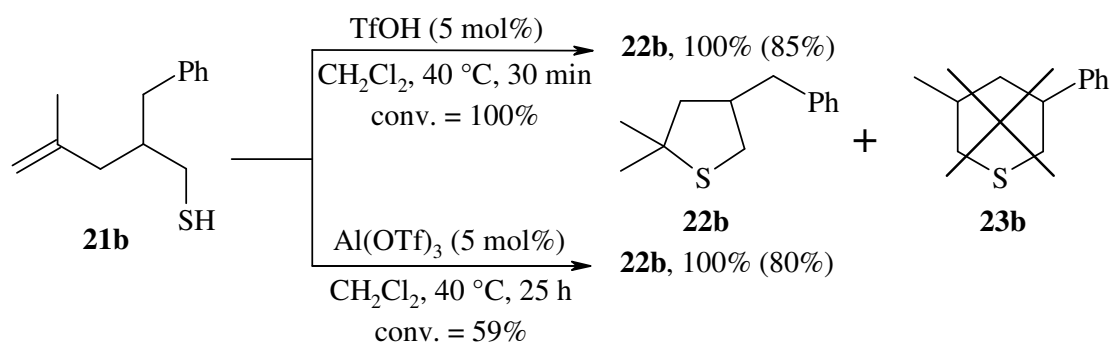


Figure 63 : Représentation du mécanisme réactionnel de la cyclisation de **21a** en milieu radicalaire

Nous avons ensuite examiné la cyclisation de thiols γ,δ -oléfiniques disubstitués sur la position γ de la double liaison tels que **21b** et **21c**.

La cyclisation de **21b** en présence d'acide triflique et de $\text{Al}(\text{OTf})_3$ (5 mol%) dans le dichlorométhane à reflux a tout d'abord été étudiée. Dans ce cas, il y a possibilité de former les thioéthers cycliques à 5 et 6 chaînons **22b** et **23b** (Equation 125). Cependant, la cyclisation a conduit à la formation d'un seul produit **22b** issu de la cyclisation du soufre sur le carbone le plus substitué, le thioéther cyclique à 6 chaînons **23b** n'ayant pas été observé.

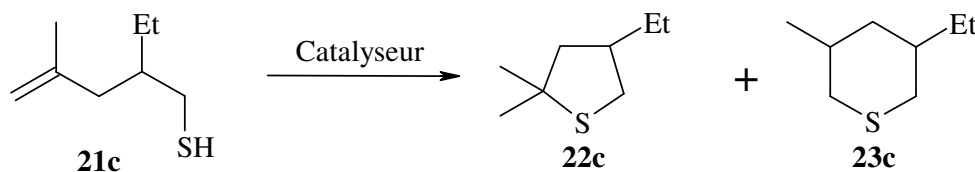


Equation 125

En milieu protique, la réactivité du thiol **21b** est similaire à celle de l'alcool analogue **102**. Cependant, la cyclisation du thiol **21b** en présence de 5% molaire de triflate d'aluminium dans le dichlorométhane à reflux a été moins efficace. Après 25 h de réaction, la conversion de **21b** a atteint 59% et le produit **22b** obtenu avec un rendement en produit isolé de 47%. Dans le cas de la cyclisation de l'alcool correspondant **102** (page 223), dans les mêmes conditions, l'éther cyclique **104** a été obtenu avec un rendement de 83% après 1,5 h de réaction, avec une conversion totale de **104**.

En supposant que le mécanisme de la réaction passe par un intermédiaire où l'aluminium se coordine à l'oxygène (ou au soufre) pour libérer un proton qui serait alors capté par la double liaison, il est normale d'observer une différence de réactivité entre les thiols et les alcools. Le fait que le cation aluminium soit plus oxophile que thiophile pourrait expliquer que la coordination du triflate d'aluminium avec le soufre soit moins efficace. Le proton serait donc plus acide lors de la complexation entre l'aluminium et l'oxygène qu'entre l'aluminium et le soufre.

De façon similaire à **21b**, la cyclisation du thiol γ,δ -insaturé substitué en position γ **21c** (Equation 126) a été étudiée dans diverses conditions (Tableau 24). La formation des produits **22c** et **23c**, ainsi que l'efficacité de la réaction dépendent de ces conditions réactionnelles.



Equation 126

Tableau 24 : Cyclisation du thiol insaturé **21c** en présence de divers catalyseurs

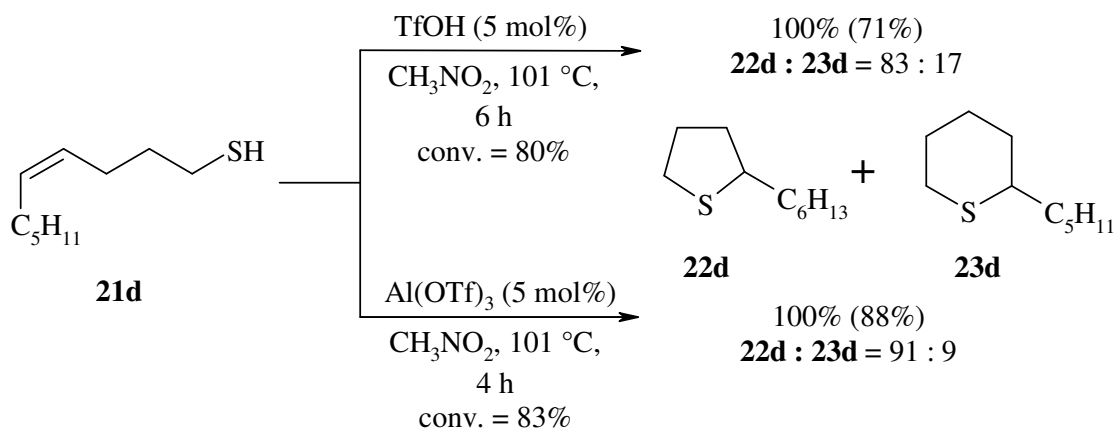
Entrée	Catalyseur	Conditions	Conversion	Sélectivité 22c : 23c	Rdt CG (Rdt produit isolé)
1	TfOH (5 mol%)	CH ₂ Cl ₂ , 40 °C, 30 min	100%	100 : -	100% (74%)
2	Al(OTf) ₃ (5 mol%)	CH ₂ Cl ₂ , 40 °C, 3 h	100%	100 : -	100% (71%)
3	AIBN (10 mol%)	Toluène, 111 °C, 30 min	100%	- : 100	100% (73%)

En présence d'acide triflique à 5% molaire dans le dichlorométhane à reflux, la cyclisation de **21c** est régiospécifique en faveur du thioéther cyclique à 5 chaînons **22c**, issu de la cyclisation sur le carbone le plus substitué. L'éther cyclique analogue **103** (page 223) a été obtenu dans les mêmes conditions avec un rendement en produit isolé de 78%.

En présence de triflate d'aluminium (5 mol%) dans le dichlorométhane à reflux, la réaction de cyclisation du thiol **21c** permet l'obtention du thioéther correspondant **22c** après 3 h de réaction avec un rendement en produit isolé de 71%.

En contraste, la régiospécificité de la cyclisation de **21c** est inversée lorsque le catalyseur utilisé est l'AIBN, le produit obtenu étant le thioéther cyclique à 6 chaînons **23c**.

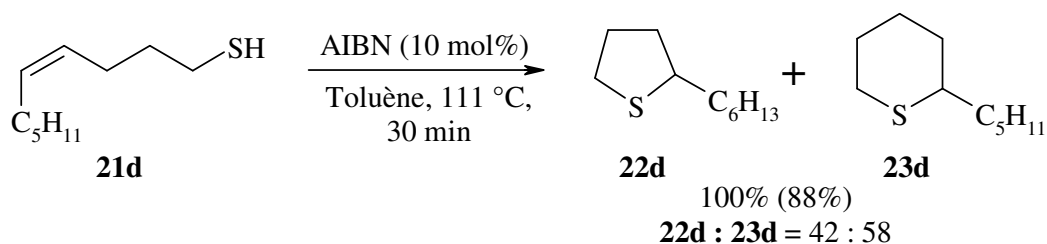
Nous avons ensuite étudié la cyclisation du (Z)-4-décénethiol **21d**, comportant une double liaison 1,2-disubstituée, en présence de TfOH et de Al(OTf)₃ (5 mol%) dans le nitrométhane à reflux (Equation 127). La cyclisation de **21d** conduit à la formation d'un mélange de thioéthers cycliques à 5 et 6 chaînons **22d** et **23d**. La régiosélectivité observée est de 83% avec TfOH et de 91% avec Al(OTf)₃ en faveur de l'hétérocycle à 5 chaînons **22d**.



Equation 127

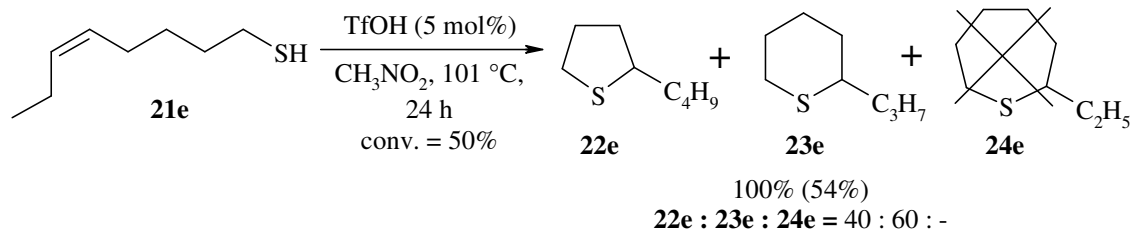
Dans le cas de l'alcool analogue correspondant **1b** (page 59), la cyclisation était complète après 1 h et 1,5 h de réaction, respectivement en présence de 5% molaire de TfOH et de Al(OTf)₃, et la régiosélectivité de la réaction était de 92% en faveur de l'éther cyclique à 5 chaînons. Hors, dans les mêmes conditions après 6 h ou 4 h de réaction, la cyclisation du (Z)-décénethiol **21d** n'est pas totale, la conversion de **21d** étant de l'ordre de 80%. Comme dans le cas de du thiol **21b**, nous observons une différence de réactivité entre le thiol et l'alcool correspondant, l'alcool étant plus réactif.

Par ailleurs, en milieu radicalaire en présence de 10% molaire d'AIBN dans le toluène à reflux, un mélange de régioisomères **22d** et **23d** est également obtenu. Toutefois, la régiosélectivité entre le thioéther cyclique à 5, **22d**, et celui à 6 chaînons, **23d**, est de 42 : 58 (Equation 128). Une régiosélectivité plus importante est observée en faveur du thioéther à 5 chaînons **22d** dans le cas de la cyclisation de **21d** en milieu cationique.



Equation 128

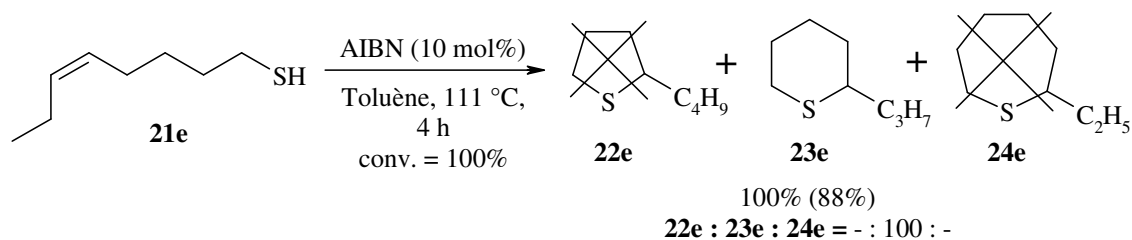
La cyclisation du thiol δ,ϵ -insaturé **21e** a été examinée en présence d'acide triflique (5 mol%) dans le nitrométhane à reflux (Equation 129). Cette réaction devrait conduire à un mélange de thioéthers cycliques à 6 et 7 chaînons, **23e** et **24e**. Cependant, la conversion de **21e** a atteint 50% après de 24 h de réaction conduisant à un mélange de thioéthers cycliques à 5 et 6 chaînons, **22e** et **23e**. La régiosélectivité de la réaction est orientée en faveur du cycle à 6 chaînons **23e** (60%).



Equation 129

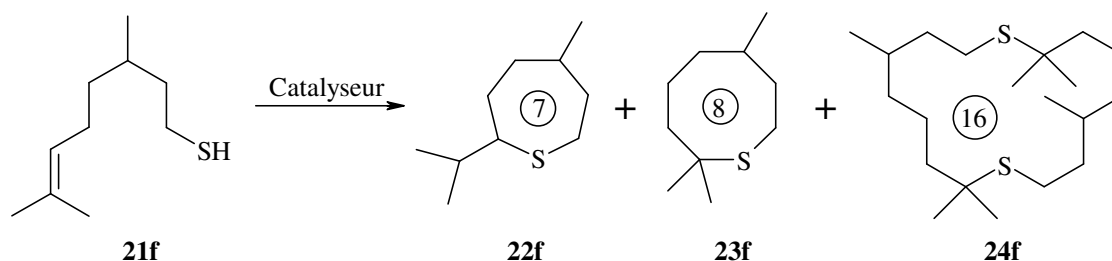
Comme dans le cas de l'alcool analogue **1k** (page 69), les produits formés proviennent de l'isomérisation de la double liaison le long de la chaîne, suivie de la cyclisation. La formation de l'hétérocycle soufré à 7 chaînons, peu favorable, n'a pas été observée. Par contre, après 2 h de réaction dans le nitrométhane à reflux en présence de 5% molaire de TfOH, la conversion de l'alcool analogue **1k** était totale alors que la conversion du thiol **21e** a atteint 50% après 24 h de réaction.

En milieu radicalaire, la cyclisation de **21e** en présence de 10% molaire d'AIBN, dans le toluène à reflux, a conduit, après une conversion totale après 4 h, à la formation d'un seul produit, le thioéther cyclique à 6 chaînons **23e** (Equation 130). Dans ce cas, l'isomérisation de la double liaison n'a pas eu lieu, ni l'hétérocycle soufré à 5 chaînons ni celui à 7 chaînons n'ont été observés.



Equation 130

La cyclisation du citronellol **1j** en présence de TfOH (5 mol%) n'avait pas permis d'obtenir les éthers cycliques à 7 et/ou 8 chaînons attendus (pages 68 et 69). Par comparaison, nous avons examiné la cyclisation du thiocitronellol **21f** (racémique) en présence de TfOH, de $\text{Al}(\text{OTf})_3$ et de AIBN (dans les conditions classiques de dilution utilisées jusqu'à présent, c'est-à-dire 0,2 mol/L). Cette cyclisation devrait conduire à un mélange de thioéthers cycliques à 7 et 8 chaînons, **22f** et **23f**. La cyclisation de **21f** a bien conduit à la formation des produits **22f** et **23f**, mais le produit majoritaire a été le composé macrocyclique inattendu **24f** (Equation 131). Les proportions de ces trois produits dépendent des conditions réactionnelles (Tableau 25).



Equation 131

Tableau 25 : Sélectivité des produits **22f**, **23f** et **24f** en fonction des conditions réactionnelles

Entrée	Catalyseur (mol%)	Conditions	Conversion	Sélectivité			Récupération en masse ^b
				22f ^a	23f	24f ^a	
1	TfOH (5 mol%)	CH ₃ NO ₂ , 101 °C, 4 h	91%	16%	13%	71%	74%
2	Al(OTf) ₃ (5 mol%)	CH ₃ NO ₂ , 101 °C, 5 h	91%	21%	15%	64%	70%
3	TfOH (5 mol%)	ClCH ₂ CH ₂ Cl, 84 °C, 1 h	98%	14%	14%	72%	86%
4	AIBN (10 mol%)	Toluène, 111 °C, 19 h	27%	100%	-	-	91%
5	AIBN (40 mol%)	Toluène, 111 °C, 2 j	61%	100%	-	-	82%

^a **22f** et **24f** ont été obtenus sous la forme de diastéréoisomères *cis/trans* dans des proportions de l'ordre de 50/50.

^b Récupération en masse du mélange **21f**, **22f**, **23f** et **24f** non séparé.

En présence de AIBN, uniquement la formation du produit **22f** en proportion 50/50 *cis/trans* est observée (Entrées 4 et 5). Ce produit est formé selon le mécanisme radicalaire attendu, dans lequel le radical formé le plus stable après cyclisation est le radical tertiaire. Cependant, la formation des hétérocycles à 7 chaînons n'étant pas favorisée, la conversion en **21f** atteint 27% et 61% en présence respectivement de 10% et 40% molaire de AIBN.

En présence de Al(OTf)₃ et de TfOH (Entrées 1-3), la formation du produit **22f** est également observée. Cette formation peut être expliquée soit par cyclisation radicalaire lors de la formation du radical thiyle par coupure homolytique de la liaison S-H en présence de lumière ou par chauffage, soit par cyclisation du thiol sur le carbocation le moins substitué. Quant au produit **23f**, il est formé uniquement en présence de TfOH ou de Al(OTf)₃ (5 mol%) et est issu de la cyclisation du thiol sur le carbocation le plus substitué (adduit de Marlownikoff) (Entrées 1-3). La figure 64 représente les différents chemins réactionnels possibles pour l'obtention des éthers cycliques à 7 ou 8 chaînons en milieu radicalaire ou protique.

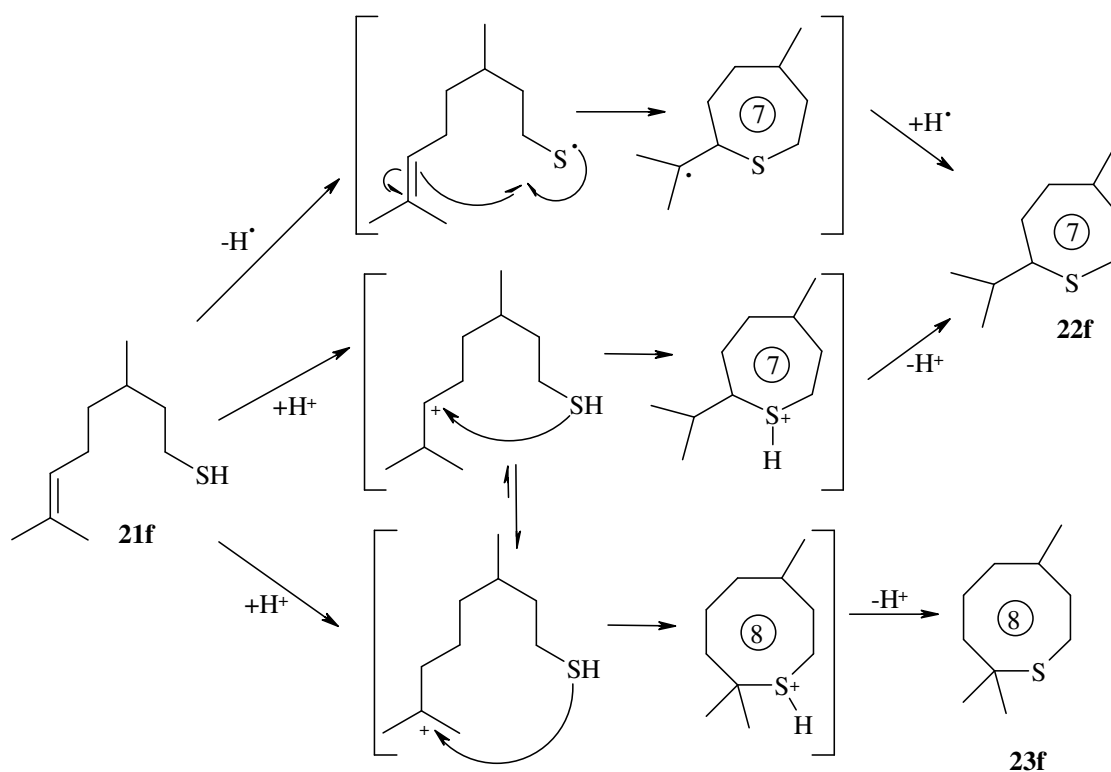


Figure 64 : Mécanisme réactionnel proposé pour la formation des thioéthers cycliques à 7 et 8 chaînons **22f** et **23f**

En présence de TfOH ou de Al(OTf)₃ à 5% molaire dans le nitrométhane à reflux (Entrées 1 et 2) ou le dichloroéthane à reflux (Entrée 3), le produit majoritaire formé est le macrocycle soufré à 16 chaînons **24f**. Ce produit est issu de l'attaque du thiol sur une seconde molécule de thiol insaturé suivi de macrocyclisation (Figure 65).

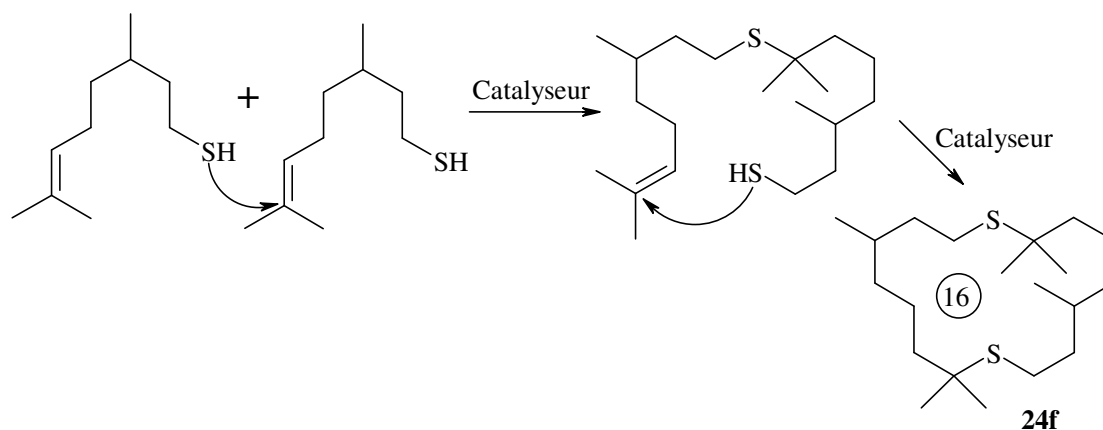


Figure 65 : Mécanisme de formation du macrocycle **24f**

Afin de favoriser la formation des hétérocycles à 7 et 8 chaînons et d'éviter celle du macrocycle à 16 chaînons, nous avons réalisé les expériences de cyclisation du thiocitronellol à haute dilution dans le dichloroéthane (DCE). Dans ces réactions, la concentration en acide triflique de départ est environ divisée par 10, et le thiocitronellol **21f** est ajouté goutte à goutte à l'aide d'un pousse-seringue (Tableau 26).

Tableau 26 : Sélectivité en thioéthers cycliques **22f**, **23f** et **24f** dans les réactions réalisées à haute dilution

Entrée	Conditions	Débit de l'ajout Température	Conversion	Sélectivité			Récupération en masse ^b
				22f^a	23f	24f^a	
1	TfOH (7 mol%) dans 40 ml DCE	2,5 ml/h	67%	42%	13%	47%	88%
	Ajout thiol (1 mmol) dans 10 ml DCE	t.a.					
2	TfOH (10 mol%) dans 35 ml DCE	0,8 ml/h	76%	21%	12%	67%	90%
	Ajout thiol (1 mmol) dans 10 ml DCE	84 °C					
3	TfOH (5 mol%) dans 140 ml DCE	0,8 ml/h	100%	-	46%	54%	94%
	Ajout thiol (3 mmol) dans 10 ml DCE	t.a.					

^a **22f** et **24f** ont été obtenus sous la forme de diastéréoisomères *cis/trans* dans des proportions de l'ordre de 50/50.

^b Récupération en masse du mélange **21f**, **22f**, **23f** et **24f** non séparé.

Lorsque le débit de l'ajout du thiocitronellol est de 2,5 ml/h, il y a formation d'une quantité quasi égale d'hétérocycle à 7 chaînons **22f** et de macrocycle à 16 chaînons **24f** (Entrée 1). La cinétique de cyclisation de formation du thioéther cyclique à 8 chaînons est sans doute moins favorisée que celle des hétérocycles à 7 ou à 16 chaînons.

En diminuant le débit et en augmentant la température de la réaction, la formation du macrocycle à 16 chaînons **24f** est favorisée (Entrée 2) au détriment des hétérocycles soufrés à 7 et 8 chaînons, **22f** et **23f**.

En revanche, lorsque le débit de l'ajout du thiol est de 0,8 ml/h et que la réaction est réalisée à température ambiante dans le dichloroéthane (DCE), la sélectivité en hétérocycle à 8 chaînons

est fortement accrue (46%) (Entrée 3). Cependant, nous observons toujours la formation du macrocycle à 16 chaînons (54%).

Il est important de remarquer que c'est la première fois que nous préparons des hétérocycles à 7 et 8 chaînons depuis le début de notre étude, puisque la cyclisation du citronellol **1j** ne l'avait pas permis. Les thioéthers cycliques à 7 et 8 chaînons **22f** et **23f** ainsi que le macrocycle soufré à 16 chaînons **24f** sont des produits nouveaux, pas décrits dans la littérature. Ces trois composés ont été purifiés par chromatographie sur colonne de gel de silice et identifiés par leurs spectres de R.M.N. du ^1H et du ^{13}C , ainsi que par spectrométrie de masse. D'une manière générale, la cyclisation du thiocitronellol **21f** permet d'obtenir sélectivement le thioéther cyclique à 7 chaînons en présence de AIBN, et la formation du thioéther cyclique à 8 chaînons avec un rendement de 46% à haute dilution en présence de TfOH.

La cyclisation de thiols insaturés réalisée en présence de triflate d'aluminium ou d'acide triflique a permis l'obtention de divers hétérocycles soufrés de type thioéthers diversement substitués. Les thioéthers cycliques ainsi préparés sont différents de ceux obtenus classiquement par cyclisation en milieu radicalaire. Cependant, nous avons pu constater que la réactivité des thiols vis-à-vis du triflate d'aluminium était moins efficace que dans le cas des alcools correspondants. Des thioéthers cycliques à 7 et 8 chaînons ont pu être obtenus par une catalyse acide.

II. Synthèse de dérivés oxathiolanones, oxathianones et de thiolactones

Nous avons voulu appliquer le système catalytique mis au point à la synthèse d'oxathiolanones, d'oxathianones et d'oxathiépanones. Certaines de ces lactones soufrées sont intéressantes car elles permettent, par exemple, de réguler la croissance de plantes²⁴¹ alors que d'autres peuvent être utilisées comme fongicides, herbicides ou insecticides.^{242,243} La stratégie de synthèse que nous avons envisagée concerne la cyclisation d'acides thioallylés tels que l'acide thiosalicylique ou thiolactique, permettant d'accéder à cette famille de lactones soufrées (Figure 66).

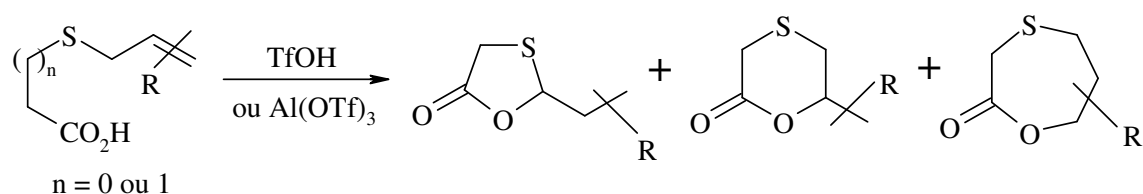


Figure 66

D'autre part, nous avons également examiné les possibilités de cyclisation de thioacides γ,δ -insaturés permettant d'accéder directement aux thiolactones correspondantes. Les thiolactones sont les analogues soufrés des lactones dans lesquelles l'oxygène du cycle a été remplacé par un atome de soufre et qui possèdent également des propriétés organoleptiques intéressantes (Figure 67).²⁴⁴

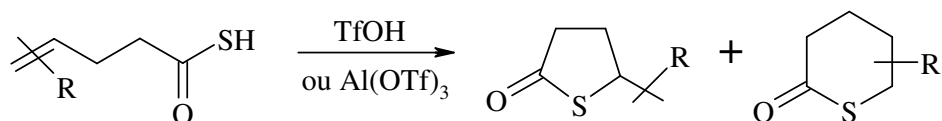


Figure 67

L'intérêt des lactones soufrées, et notamment celui des thiolactones ainsi que les diverses méthodes de synthèse permettant d'accéder à ces composés seront tout d'abord présentés.

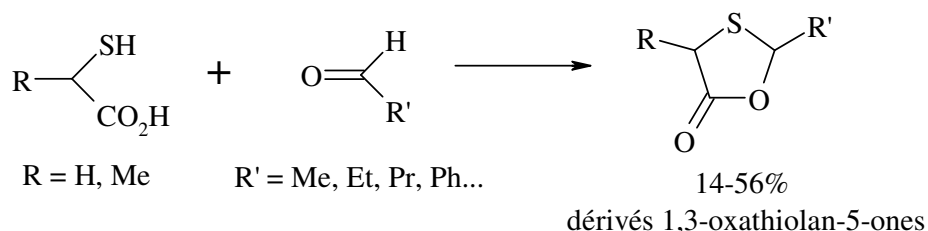
L'étude concernant la cyclisation d'acides thioallyliques et de thioacides insaturés sera ensuite examinée en présence d'acide triflique et de triflate d'aluminium.

II.1. Rappels bibliographiques

II.1.1. Les dérivés oxathiolanones, oxathianones et oxathiépanones

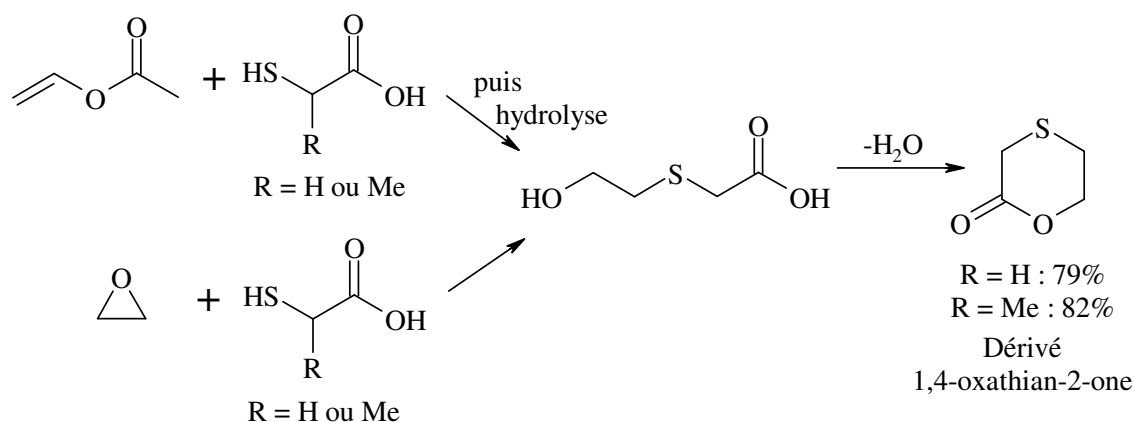
Les dérivés 1,3-oxathiolan-5-ones ont été décrits pour leur utilisation en tant qu'auxiliaires chiraux pour la synthèse énantiospécifique stéréocontrôlée de la D-daunosamine.^{245,246} Ce sont également des intermédiaires très utiles pour la préparation d'analogues nucléosidiques énantiomériquement enrichis de type 1,3-oxathiolane, comme par exemple le (-)-FTC et 3TC.²⁴⁷ Certains dérivés oxathiolanones et oxathianones sont d'excellents régulateurs de croissance de plantes telles que l'orge²⁴¹, tandis que d'autres sont très utiles en tant que fongicides, insecticides ou herbicides.^{242,243}

De manière générale, les dérivés 1,3-oxathiolan-5-ones sont synthétisés par condensation d'un dérivé de l'acide 2-mercaptoacétique avec un composé carbonyle^{248,249} de type aldéhyde ou cétone ou analogue^{250,251} (orthoesters ou anhydrides) (Equation 132).

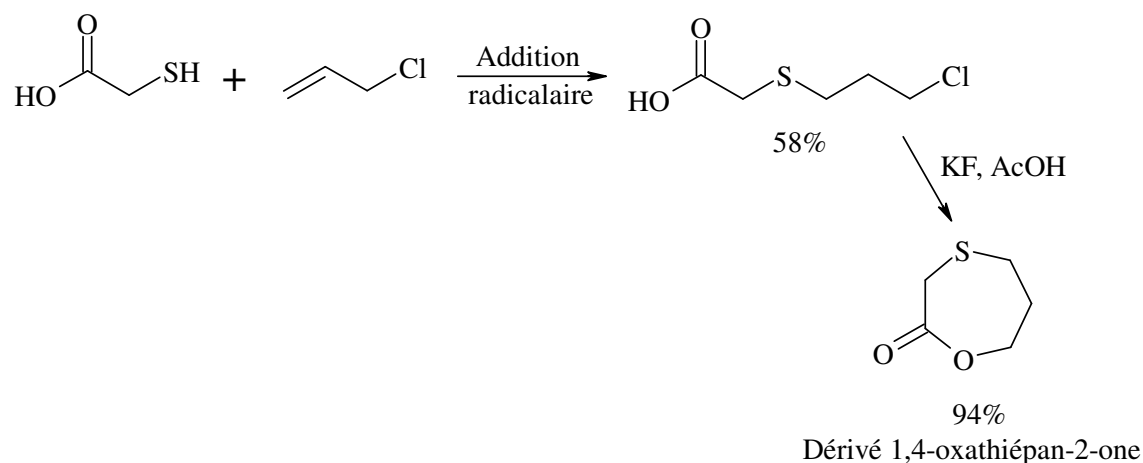


Equation 132

Les dérivés 1,4-oxathian-2-ones peuvent être préparés par déshydratation des hydroxyacides correspondants. Ces hydroxyacides sont synthétisés soit par addition radicalaire de l'acide thioglycolique (ou un dérivé) sur un acétate d'allyle soit par addition de l'acide 2-mercaptoacétique (ou un dérivé) sur l'oxirane (Equation 133).^{252,253}

**Equation 133**

De façon similaire, la synthèse des 1,4-oxathiépan-2-ones peut être réalisée par addition de l'acide thioglycolique sur le chlorure d'allyle suivie de la cyclisation en présence de fluorure de potassium dans l'acide acétique (Equation 134).²⁵²

**Equation 134**

II.1.2. Les thiolactones

Les lactones contribuent à l'arôme de nombreux fruits, tels que la pêche, l'abricot ou la fraise, aussi bien qu'à un certain nombre d'aliments.²¹ Le remplacement de l'oxygène du cycle de la lactone par un soufre conduit aux thiolactones correspondantes. Dans certaines molécules, la substitution d'un atome d'oxygène par un atome de soufre peut avoir un impact important sur les propriétés sensorielles. C'est par exemple le cas entre le menthol qui a une odeur forte de

menthe, verte alors que le thiomenthol possède une odeur de fruits exotiques, verte et de pamplemousse (Figure 68).

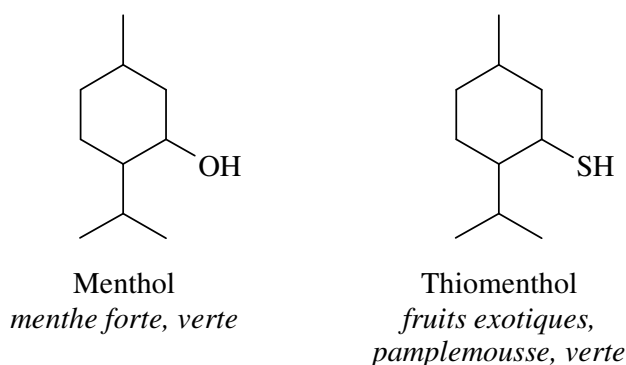
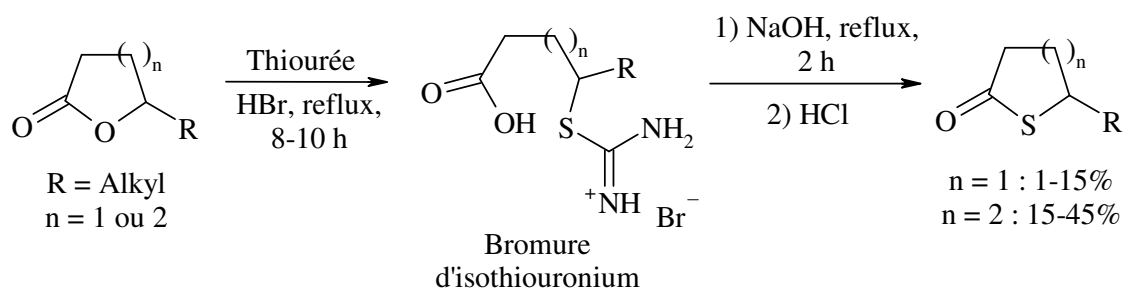


Figure 68 : Caractéristiques olfactives du menthol et du thiomenthol

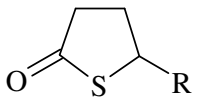
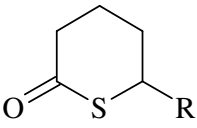
Afin de permettre l'évaluation sensorielle d'une série de γ - et de δ -thiolactones, leur synthèse a été décrite à partir des lactones correspondantes en présence de thiourée et d'acide hydrobromique à reflux (Equation 135).²⁴⁴ Cette méthode de synthèse implique la formation du bromure d'isothiuronium intermédiaire et a été appliquée selon la procédure décrite par Kharasch et Langford pour la conversion de la γ -butyrolactone en dihydro-2(3*H*)-thiophénone.²⁵⁴



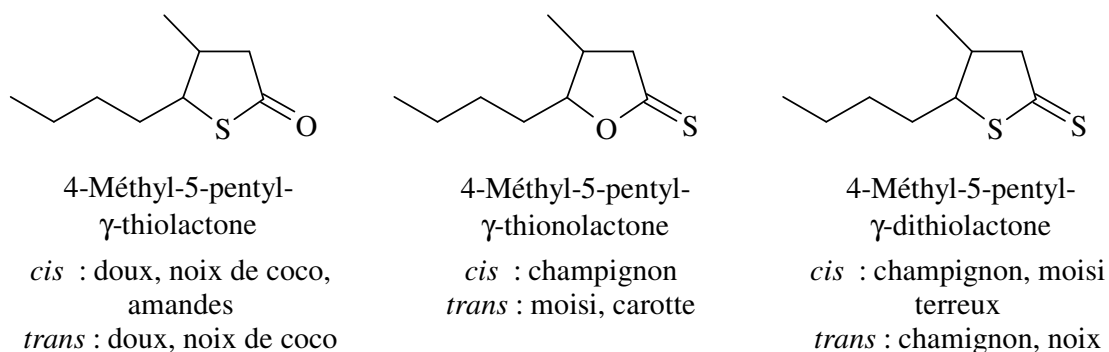
Equation 135

L'évaluation olfactive des diverses γ - et δ -thiolactones ainsi synthétisées a été réalisée (Tableau 27).²⁴⁴

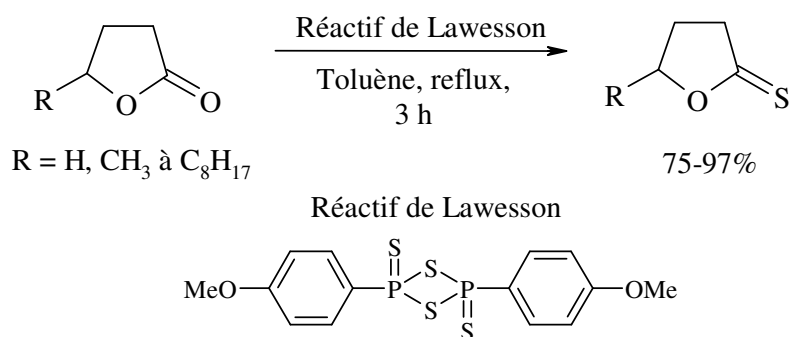
Tableau 27 : Description olfactive de diverses γ - et δ -thiolactones racémiques

Thiolactone	R	Description olfactive	Seuil de perception (ng/L d'air)
	Ethyl	Doux, sucré, grillé	11
	Butyl	Champignon, noix de coco, doux, sucré	0,3
	Hexyl	Fruité, gras, rance	3
	Octyl	Légèrement fruité, savonneux	22
	Méthyl	Légèrement fruité, sucré	22
	Propyl	Noix de coco, vert, fruit tropical	0,7
	Pentyl	Fruit tropical, frais	0,7
	Heptyl	Doux, savonneux, abricot	5

La synthèse de thiolactones peut également être réalisée à partir des lactones correspondantes en présence de pentasulfide de phosphore.^{255,256} Cependant, cette méthode conduit à un mélange de thio-, thiono- et dithiolactones. Ce procédé a récemment été appliquée à la synthèse des diastéréoisomères des thio-, thiono- et dithiolactones analogues de la whisky lactone.²⁵⁷ L'évaluation des propriétés olfactives de chacun des diastéréoisomères de ces produits a été réalisée après chromatographie sur gel de silice puis purification par CLHP semi-préparative (Figure 69).

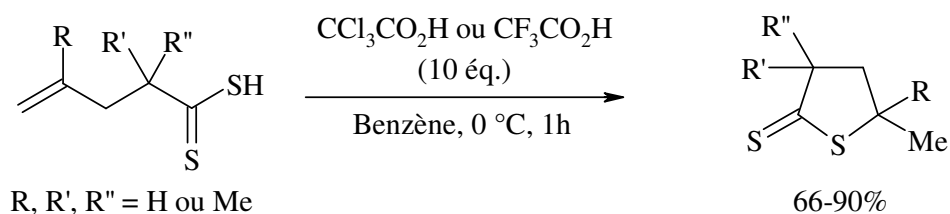
**Figure 69** : Evaluation olfactive des thio-, thiono- et dithiolactones racémiques analogues de la whisky lactone

En revanche, la réaction des γ - et δ -lactones avec le réactif de Lawesson ne permet pas l'obtention des thio- et dithiolactones correspondantes. Dans ces cas, il y a substitution de l'oxygène du carbonyle par un atome de soufre conduisant aux γ - et δ -thionolactones analogues (Equation 136).^{255,258}



Equation 136

Par ailleurs, la synthèse de γ -dithiolactones a été décrite par cyclisation de dithioacides γ,δ -insaturés en présence de 10 équivalents d'acide trichloro- ou trifluoroacétique dans le benzène à 0 °C conduisant au γ -dithiolactones correspondantes (Equation 137).²⁵⁹

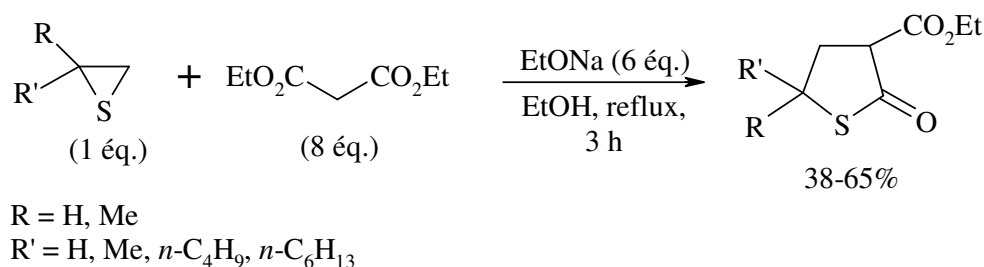


Equation 137

Il existe un seul exemple, à notre connaissance, où la synthèse de thiolactones ait été décrite à partir des thioacides insaturés correspondants.²⁶⁰ Ces thioacides insaturés ont été synthétisés par thioestérification du chlorure d'acide en présence de sulfure d'hydrogène. La cyclisation du thioacide insaturé est ensuite décrite comme spontanée de façon radicalaire conduisant aux thiolactones correspondantes.²⁶⁰

La réaction du 2,2-dialkylthiirane avec le malonate de diéthyle en présence d'éthanolate de sodium permet également l'obtention des dérivés dihydro-2(3*H*)-thiophenone correspondants

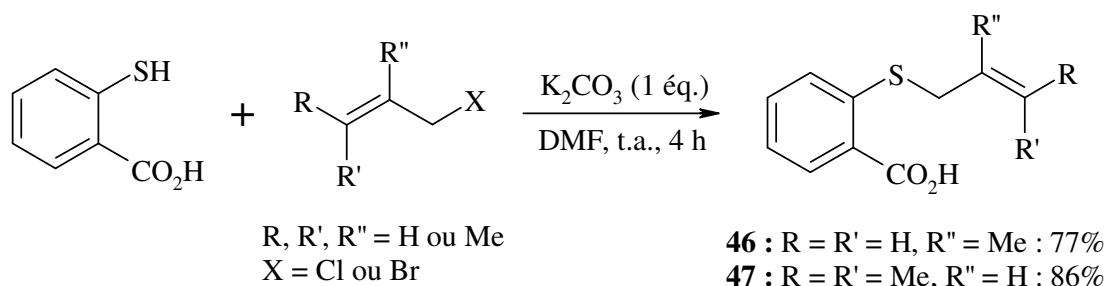
(Equation 138). Cependant, cette réaction nécessite un large excès de malonate de diéthyle (8 équivalents), les rendements sont modérés et des polymères provenant du 2,2-dialkylthiirane sont également observés.²⁶¹



Equation 138

II.2. Synthèse de dérivés de type oxathiolanones et d'oxathianones

A partir de l'acide thiosalicylique, deux substrats thioallylés **46** et **47** ont été préparés par substitution nucléophile sur les halogénures d'allyle diversement substitués en présence de carbonate de potassium dans le DMF, avec des rendements en produits isolés de 77% et 86% (Equation 139).

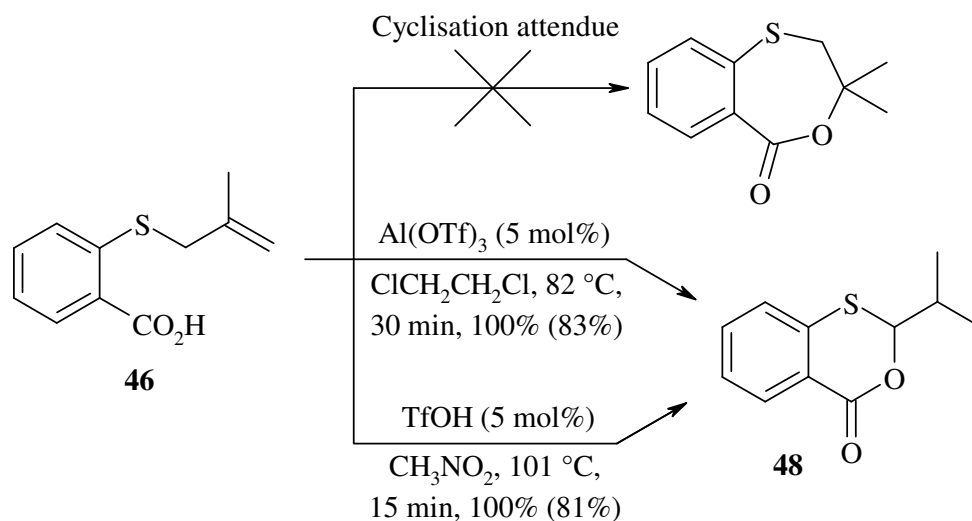


Equation 139

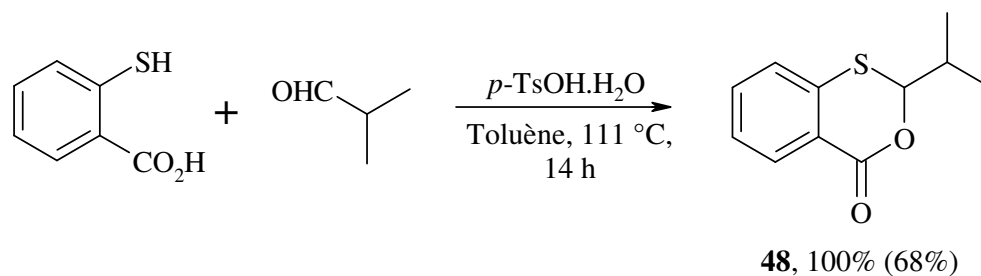
Afin de former des hétérocycles à 7 chaînons soufrés et oxygénés du type 1,4-oxathiépan-7-one, la cyclisation du composé **46** a été examinée en présence de 5% molaire d'acide triflique et de triflate d'aluminium (Equation 140). Cependant, le produit à 7 chaînons attendu n'a pas été formé et nous avons obtenu le produit à 6 chaînons **48**, une 1,3-oxathian-6-one, issue de l'isomérisation de la double liaison de **46** suivie de l'attaque du groupement carboxyle.

Les tests de divers solvants ont montré que la réaction était également efficace dans le dichlorométhane, le dichloroéthane ou le toluène à reflux. Par exemple, le produit **48** a été

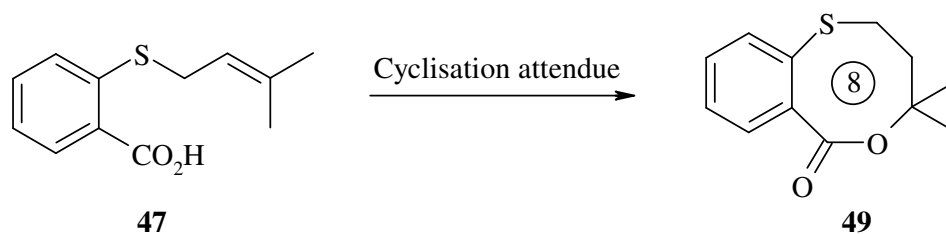
obtenu de façon quantitative après 2 h de réaction dans le dichlorométhane à reflux en présence de TfOH (5 mol%).



La formation du produit **48** a été confirmée par sa préparation par condensation de l'isobutyraldéhyde sur l'acide thiosalicylique en milieu acide (Equation 141).



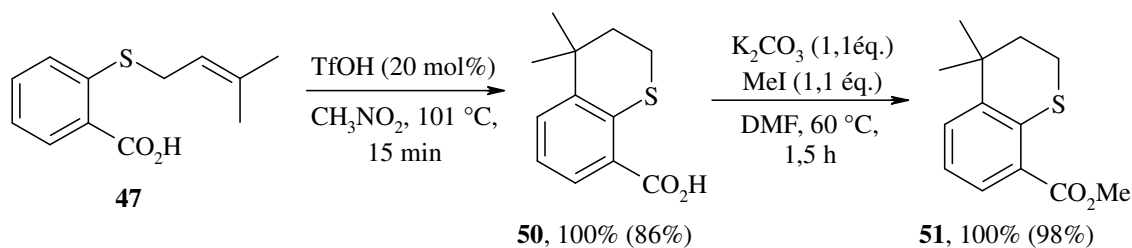
Afin d'éviter l'isomérisation de la double liaison, nous avons par la suite étudiée la cyclisation d'un acide carboxylique avec une fonction thioallyle possédant une double liaison disubstituée en position γ , tel que le composé **47**. Cet acide devrait conduire à la formation d'un hétérocycle à 8 chaînons issu de la cyclisation du groupement carboxyle sur le carbone le plus substitué (Equation 142).



Equation 142

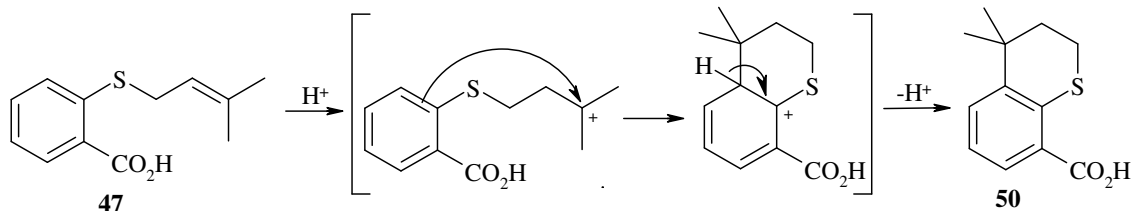
Pour favoriser la formation de l'hétérocycle à 8 chaînons, cette réaction a tout d'abord été réalisée en présence d'acide triflique à 20% molaire dans le nitrométhane à reflux. Cependant, la formation de la macrolactone soufrée à 8 chaînons **49** attendue n'a pas été observée.

Par contre, la cyclisation de l'acide **47** a conduit à la formation d'un thiochromane substitué **50**, avec un rendement quantitatif (rendement en produit isolé de 86%) (Equation 143). Le produit **50** a ensuite été estérifié en présence de carbonate de potassium et d'iodure de méthyle dans le DMF à 60 °C, pour conduire au dérivé bicyclique **51** avec un rendement quantitatif.



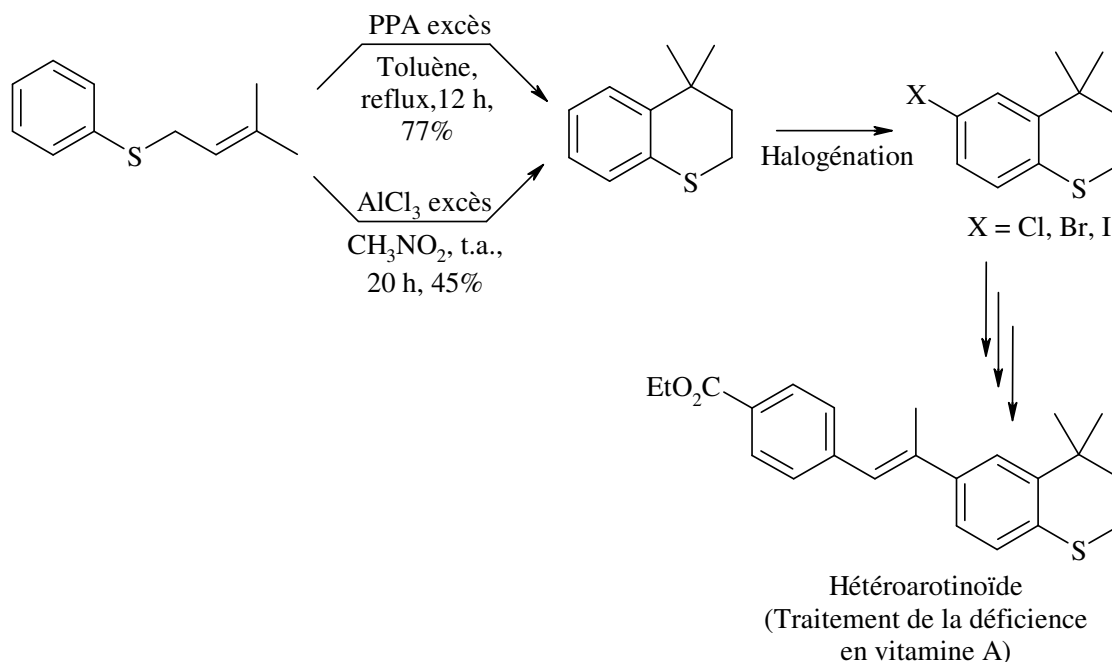
Equation 143

La formation de **50** peut être expliquée par l'attaque du noyau benzénique sur le carbocation tertiaire formé après protonation de la double liaison (Equation 144).



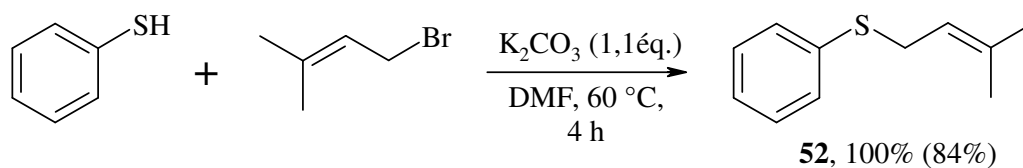
Equation 144

Dans le cadre de la préparation de précurseurs de la famille des hétéroarotinoïdes,^{262,263} l'allytion de dérivés du thiophénol suivi de la cyclisation en thiochromanes correspondants a été décrite par l'utilisation d'acide polyphosphorique (PPA) ou de chlorure d'aluminium en excès (Equation 145).



Equation 145

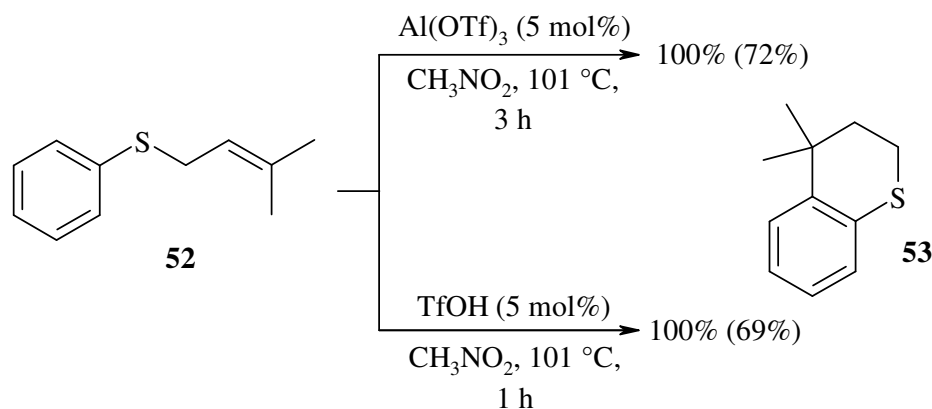
Afin de confirmer cette réaction de cyclisation dans nos conditions catalytiques protiques ou d'acides de Lewis, le thiophénol a été allylé en présence de bromure de prényle et de carbonate de potassium dans le DMF à 60 °C (Equation 146).



Equation 146

Le dérivé thioallyle **52** a alors été soumis aux conditions de cyclisation précédentes. Le thiochromane **53** a été obtenu en présence de triflate d'aluminium ou d'acide triflique à

5% molaire dans le nitrométhane à reflux respectivement après 3 h et 1 h de réaction (Equation 147).



Equation 147

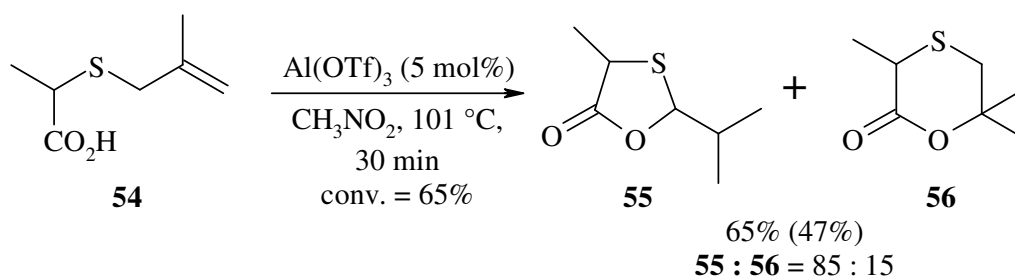
Afin de cycliser des substrats ne comportant pas de fonction aromatique et pouvant permettre l'obtention de composés de type oxathianone, la préparation de l'acide thioallylé **54** a été réalisée à partir de l'acide thiolactique et du chlorure de méthallyle en présence de carbonate de potassium dans le DMF (Equation 148).



Equation 148

La cyclisation de cet acide thioallylique **54** a été réalisée en présence de 5% molaire de triflate d'aluminium dans le nitrométhane à reflux. La conversion en **54** atteint 65% au bout de 30 minutes, aucune évolution de la réaction n'a été observée par la suite (Equation 149). Le produit attendu de la cyclisation de **54** était le dérivé 1,4-oxathian-2-one **56**. Ce composé a été obtenu en faible proportion, le produit majoritaire étant le dérivé 1,3-oxathiolan-5-one **55**. Ce dernier est issu de l'isomérisation de la double liaison suivie de la cyclisation sur le carbone en α du soufre. Les produits **55** et **56** sont obtenus dans des proportions 85/15. Par ailleurs, le produit **55** est obtenu sous la forme de deux diastéréoisomères en proportion 42/68.

L'expérience NOESY n'ayant pas encore été réalisée les diastéréoisomères *cis/trans* n'ont pas été attribués.



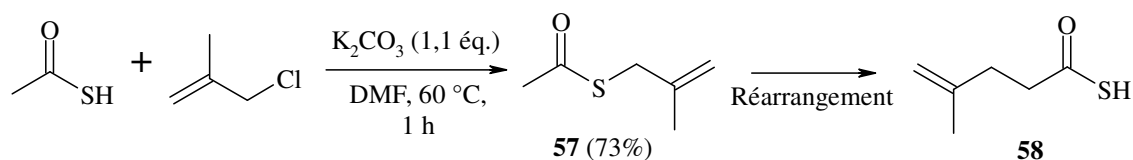
Equation 149

II.3. Synthèse de thiolactones

II.3.1. Synthèse de thioacides γ,δ -insaturés

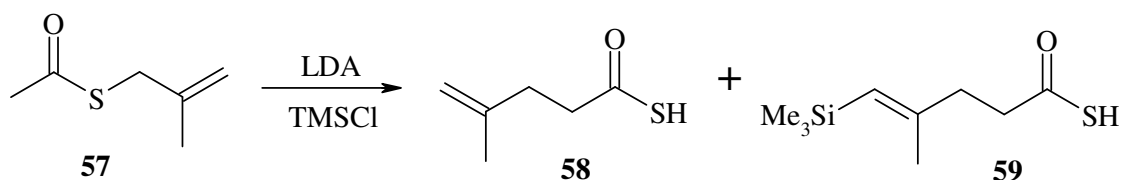
Parmi les diverses méthodes de synthèses de thioacides décrites dans la littérature²⁶⁴⁻²⁶⁶, nous avons envisagé d'appliquer le réarrangement de Ireland-Claisen à des thioesters insaturés pour conduire aux thioacides correspondants.^{267,268}

Ainsi, le thioester **57**, préparé par allylation de l'acide thioacétique en présence de chlorure de méthallyle et de carbonate de potassium dans le DMF à 60 °C avec un rendement en produit isolé de 73% (Equation 150), a été soumis aux conditions du réarrangement de Ireland-Claisen.



Equation 150

Cependant, dans les diverses conditions étudiées (Tableau 28), l'obtention d'un mélange de thioacide non silylé **58** et celui comportant un groupement SiMe_3 **59** a été observée (Equation 151).



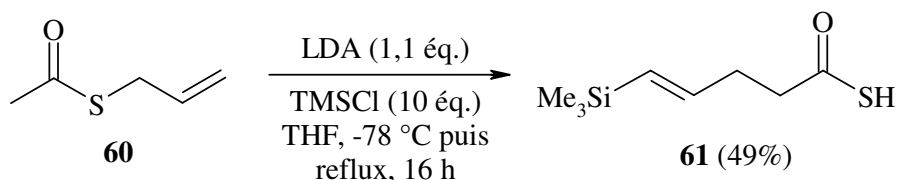
Ce réarrangement préconise l'utilisation d'une base forte telle que la diisopropylamine de lithium (LDA) ainsi que la présence de chlorure de triméthylsilyle (TMSCl).

Tableau 28 : Diverses conditions testées pour la conversion du thioester **57** en thioacide **58**

Conditions			Sélectivité 58 : 59	Récupération en masse
LDA	TMSCl	Température, Temps		
2 éq.	10 éq.	-78 °C puis t.a., 22 h	62 : 38	60%
1,1 éq.	1,1 éq.	-78 °C puis t.a., 1,5 h	77 : 23	22%
1,1 éq.	1,1 éq.	-78 °C puis 60 °C, 21 h	68 : 32	47%

La récupération en masse du mélange **58** et **59** dépend du temps de la réaction, et donc de la conversion du thioester **57**. En diminuant la quantité de TMSCl, la proportion du thioacide silylé **59** reste sensiblement la même. Cependant, aucune trace de thioacide n'est observée en l'absence de TMSCl. Ces conditions réactionnelles doivent encore être optimisées pour permettre l'obtention du thioacide **58** sélectivement.

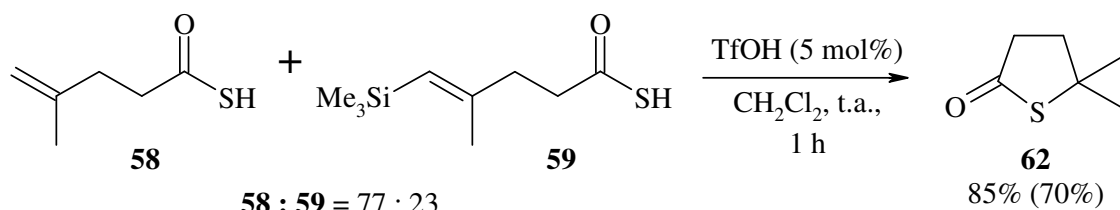
Par ailleurs, nous avons testé le réarrangement de thio-Ireland-Claisen sur un autre thioester de structure allylique **60** qui nous a conduit à la formation unique du thioacide **61** comportant le groupement triméthylsilyle sur la double liaison (Equation 152).



Equation 152

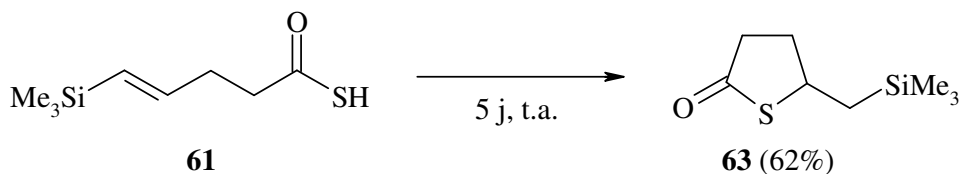
II.3.2. Cyclisation de thioacides γ,δ -insaturés

La cyclisation du thioacide **58** pur à 77% (avec 23% de thioacide silylé **59**) a été réalisée en présence d'acide triflique à 5% molaire dans le dichlorométhane à température ambiante. La thiolactone attendue **62** est obtenue après 1 h de réaction avec un rendement en produit isolé de 70% (Equation 153). Le thioacide silylé **59** n'est pas récupéré en fin de réaction.



Equation 153

Par ailleurs, la cyclisation du thioacide **61** a été observée après 5 jours sans catalyseur et sans solvant, permettant l'obtention de la thiolactone **63** avec un rendement isolé de 62% (Equation 154). Cette réaction a sans doute été réalisée de façon radicalaire.



Equation 154

La cyclisation de thioacides γ,δ -insaturés constitue une méthode de synthèse alternative intéressante de γ - et δ -thiolactones, par comparaison avec les méthodes décrites dans la littérature. Cette étude devrait encore être optimisée et étendue à d'autres substrats.

Le système catalytique mis au point concernant la cyclisation d'alcools et d'acides insaturés en présence d'acide triflique et de triflate métallique a pu être étendu à la synthèse d'une série de thioéthers cycliques analogues. Pour la première fois, nous avons réalisé la synthèse de thioéthers à 7 et 8 chaînons par cyclisation du thiocitronellol.

La cyclisation de l'acide 2-prénylthiobenzoïque n'a pas permis d'accéder au composé 1,5-oxathiépan-2-one correspondant. Cependant, la cyclisation du noyau benzénique sur la double liaison a été observée dans ce cas. Par ailleurs, la synthèse de dérivés 1,3-oxathian-5-one et 1,4-oxathiolan-2-one, par une voie différente de celle décrite dans la littérature, a été réalisée par cyclisation de l'acide 2-méthallylthiopropanoïque.

Enfin, quelques tests concernant la synthèse de thioacides γ,δ -insaturés par réarrangement de thio-Ireland-Claisen ont été examinés. La cyclisation de ces thioacides a permis l'obtention de thiolactones. Cette méthode devrait être étendue à d'autres substrats.

F. APPLICATIONS EN CHIMIE DES AROMES ET PARFUMS

Le système catalytique mis au point concernant la synthèse d'éthers cycliques et de lactones a été appliqué à la synthèse de composés possédant des propriétés organoleptiques intéressantes, dans le domaine de la chimie des arômes et parfums.

Ainsi, la synthèse de composés cibles tels que l'oxyde de rose, le Dorémox[®] ou le 2,2-diméthyl-4-phényltétrahydrofurane a été réalisée à partir des alcools insaturés correspondants, par des réactions de cycloisomérisation catalytique.

D'autre part, divers éthers et thioéthers cycliques ainsi que des lactones à 5 et 6 chaînons diversement substitués que nous avons synthétisés ont été testés olfactivement.

Les tests olfactifs des produits synthétisés ont été réalisés par les sociétés Rhodia Organique, à Lyon, et Mane et fils, à Bar sur Loup.

I. Les arômes et les parfums

I.1. Définition

Toute substance organique peut être considéré comme un arôme ou un parfum dès lors qu'elle provoque, chez un individu, une sensation organoleptique, gustative pour l'arôme et olfactive pour le parfum.

I.2. Aspect physiologique

Au cours de ces dix dernières années, des nombreuses recherches ont été effectuées concernant la perception sensorielle, qui constitue un processus assez complexe. Un certain nombre de travaux ont été publiés sur ce sujet.²⁶⁹⁻²⁷¹ En 2004, le prix Nobel de médecine a été attribué à deux chercheurs américains, Richard Axel et Linda B. Buck, pour leurs travaux ayant permis de comprendre comment les cellules du nez perçoivent les odeurs et les transmettent au cerveau.²⁷²

Alors que dans le cas des parfums, l'odeur est perçue directement lors de l'inspiration au niveau de la muqueuse olfactive située au sommet de la cavité nasale, l'arôme lui est perçu en deux temps, tout d'abord sur la langue et le palais par les papilles gustatives. Puis, après humidification et réchauffement, la perception a lieu au niveau de la muqueuse olfactive lors d'une remontée des effluves par la voie rétronasale. La reconnaissance des molécules

s'effectue ensuite au niveau de l'épithélium olfactif par interaction entre la ou les molécules avec un récepteur spécifique selon des processus complexes. Cette interaction entraîne la création d'un potentiel d'action et le traitement de celui-ci, au niveau du bulbe olfactif, par le système nerveux sensitif jusque dans les zones cérébrales correspondantes (Figure 70). La sensation se voit alors enrichie d'une composante hédonique (recherche du plaisir) et de sentiments personnels, en lien étroit avec l'individu, qui confèrent toute sa subjectivité à la flaveur.²⁷³

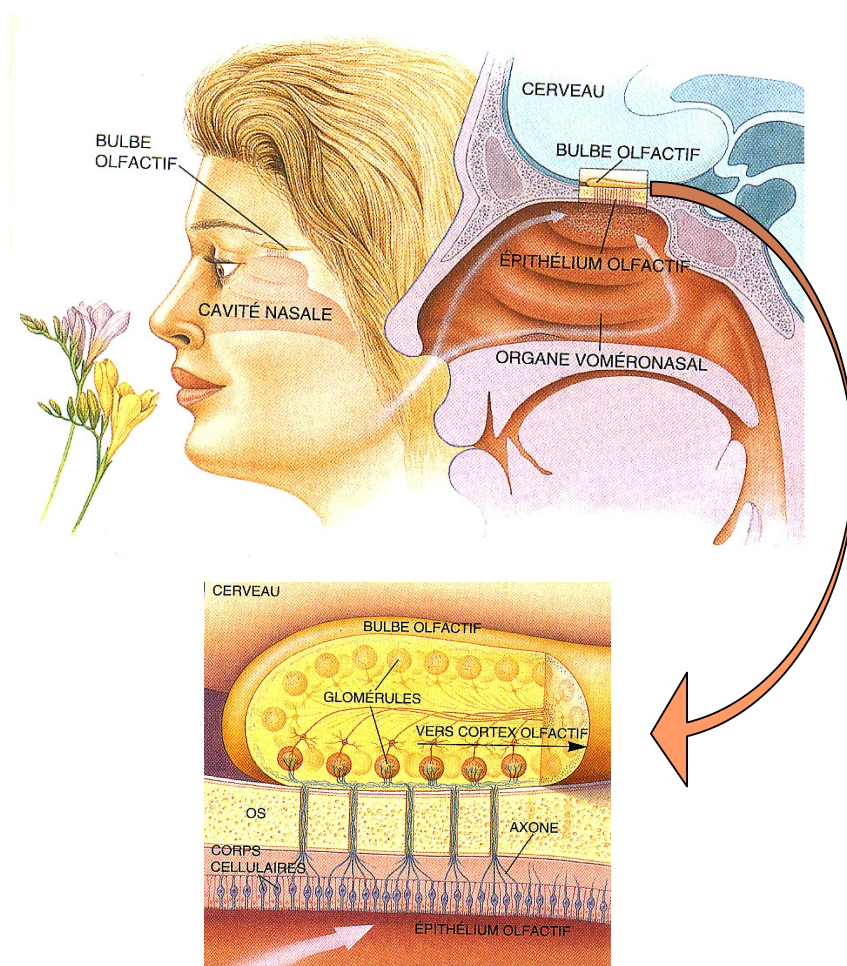


Figure 70 : Schéma représentant la perception de l'odeur, extrait de *Pour la Science*

La perception des parfums est liée à la volatilité des molécules. En plus de la nature des groupements fonctionnels et de la structure moléculaire du composé, la masse moléculaire constitue alors un facteur important. Tandis que les composés de masse moléculaire de l'ordre de 200 g/mol sont souvent utilisés dans les compositions odorantes, il est plus rare de rencontrer des composés de masse moléculaire supérieure à 300 g/mol.

I.3. Aspects réglementaires

Concernant la nature des substances entrant dans la composition des denrées alimentaires, une réglementation très stricte existe dans les pays industrialisés.²²

Dans le domaine des arômes et des parfums, les molécules sont classées selon différents labels, ayant un impact considérable sur notre consommation :

- les arômes naturels, issus d'extraits naturels obtenus par des procédés physiques non dénaturants, ou préparés par voie biotechnologique (fermentation ou action enzymatique),
- les arômes dits "identiques au naturel", composés qui ont été identifiés dans la nature mais qui sont produits de façon synthétique,
- les arômes artificiels, molécules de synthèse n'ayant aucune occurrence naturelle.

Les composés nouveaux synthétisés, dits arômes artificiels, doivent recevoir une autorisation de mise sur le marché, dont le coût ne peut être que justifié par une activité organoleptique supérieure. Les arômes dits "identiques au naturel" ont l'avantage d'un coût moindre, mais ils ont une mauvaise image auprès du consommateur qui préfère les arômes naturels, présentant un coût plus élevé. La tendance est donc, aujourd'hui, à la recherche de méthodes visant au renforcement de la puissance des arômes naturels ou à leur fabrication par voie biotechnologique.

Par contre pour les substances odorantes, la réglementation est moins stricte et l'incorporation de molécules artificielles est autorisée en parfumerie. Pour informer les industriels sur les spécifications et la toxicité des substances entrant dans la composition de parfums ainsi que pour le bien être du consommateur, le R.I.F.M. (Research Institute for Fragrance Material) a publié des centaines d'articles dans le journal "Food and Chemical Toxicology" concernant les spécifications et les résultats de tests toxicologiques des substances odorantes utilisées en parfumerie. Sur la base de ces données, l'I.F.R.A. (International Fragrance Association) a publié une liste de directives et de codes de bonne pratique pour les industriels. Depuis quelques années, un certain nombre d'études concernant l'estimation des risques des substances odorantes a été développé. Après cette prise de conscience reliée à un problème de santé publique, on peut s'attendre à une législation plus stricte sur les composés utilisés dans les parfums dans les années à venir.

II. Synthèse de l'oxyde de rose, du Dorémox[®] et d'un analogue

L'application du système catalytique de cyclisation d'alcools insaturés en présence de triflates métalliques a été effectuée pour la synthèse de l'oxyde de rose ainsi que pour son analogue, le Dorémox[®]. Ces deux composés se présentent sous la forme de quatre stéréoisomères et possèdent une odeur caractéristique de rose et une note verte.

Les caractéristiques olfactives et les diverses synthèses décrites dans la littérature permettant d'accéder à ces deux composés seront tout d'abord présentées. La stratégie de synthèse que nous avons envisagée concernant l'oxyde de rose et le Dorémox[®] sera ensuite examinée. Enfin, les conditions réactionnelles ainsi que les résultats obtenus pour la synthèse de ces deux composés seront exposés.

II.1. Caractéristiques olfactives et synthèses de l'oxyde de rose et du Dorémox[®]

II.1.1. L'oxyde de rose

Depuis son identification dans l'huile de rose de Bulgarie⁷, les quatre énantiomères de l'oxyde de rose ont été identifiés dans de nombreux fruits, plantes et fleurs comme l'eucalyptus citriodora, le géranium ou les fruits exotiques.^{211,274,275}

Récemment, la synthèse énantiosélective et la purification des quatre énantiomères a été réalisée permettant de déterminer les propriétés olfactives de chacun d'entre eux ainsi que leur seuil de perception (Figure 71).⁸ Le (2*S*,4*R*)-*cis*-oxyde de rose constitue l'énantiomère majoritaire identifié dans la rose de Bulgarie, et présente le seuil de perception le plus faible.

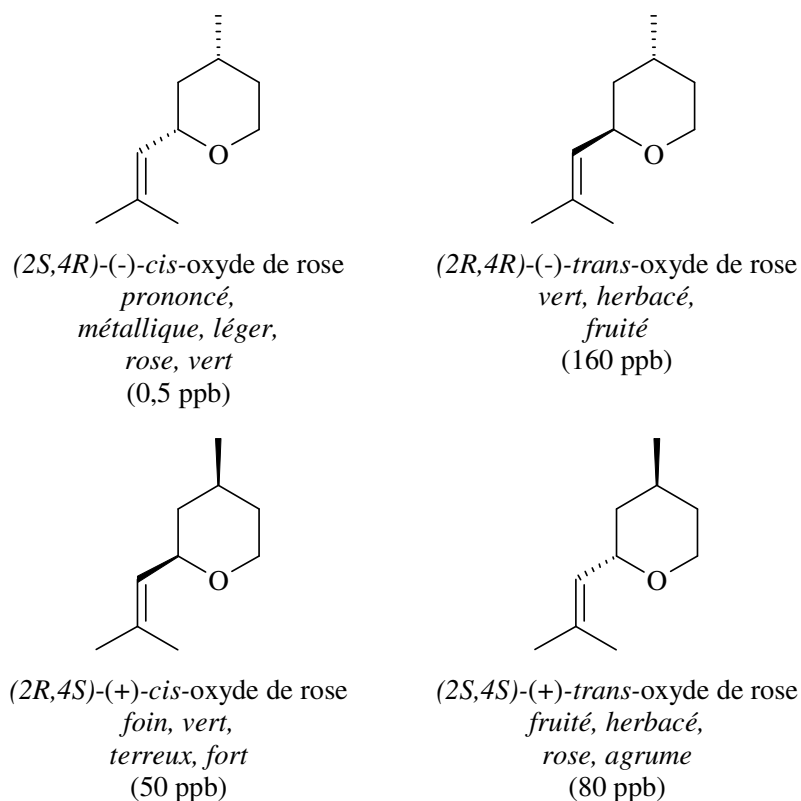
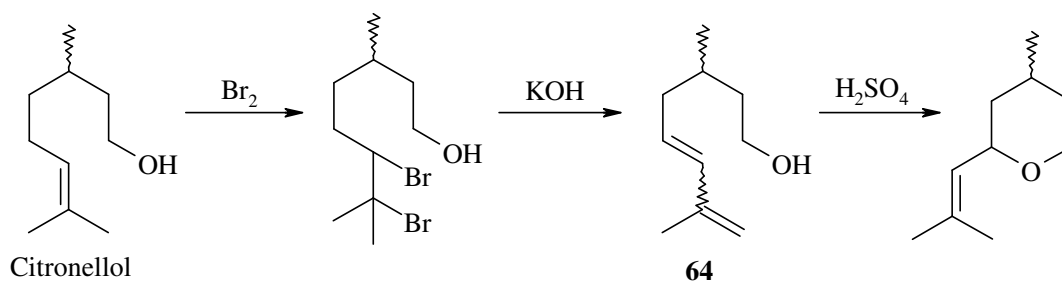


Figure 71 : Description olfactive et seuil de perception des quatre énantiomères de l'oxyde de rose

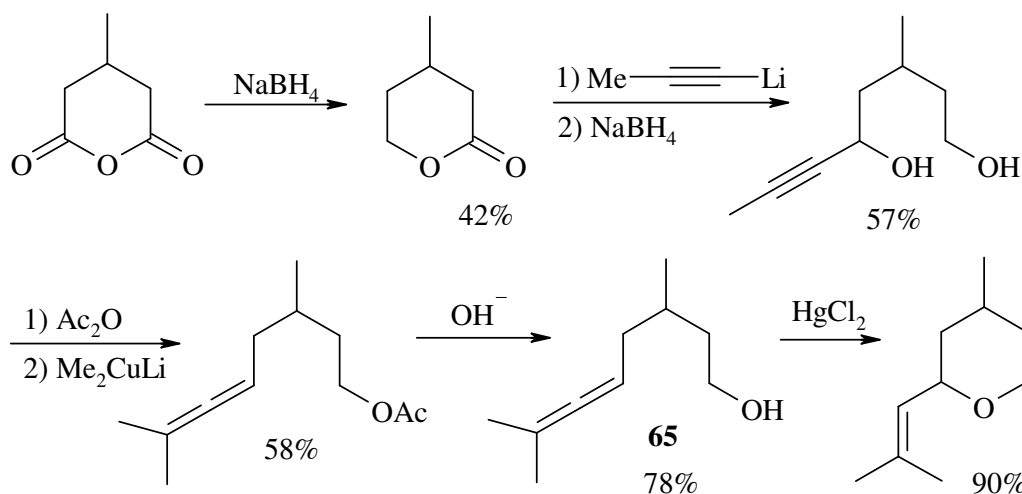
Il existe diverses méthodes de synthèse de l'oxyde de rose décrites dans la littérature. La majeure partie d'entre elles est réalisée à partir du citronellol, en plusieurs étapes.

L'une des stratégies de synthèse de l'oxyde de rose a été décrite selon une voie impliquant la préparation du 3,7-diméthyl-5,7-octadièn-1-ol **64** à partir du citronellol racémique mais également à partir de l'énantiomère pur.²⁷⁶ Cet alcool a été préparé par bromation de la double liaison du citronellol en présence de Br₂ suivie d'une double déshydrobromation.²⁷⁷ L'oxyde de rose (sous la forme de mélange d'isomères) est ensuite obtenu par cyclisation de ce dernier en milieu acide (Equation 155). Des voies de synthèse similaires ont également été développées par bromoéthoxylation ou époxydation du citronellol dans une première étape.²⁷⁷⁻²⁷⁹



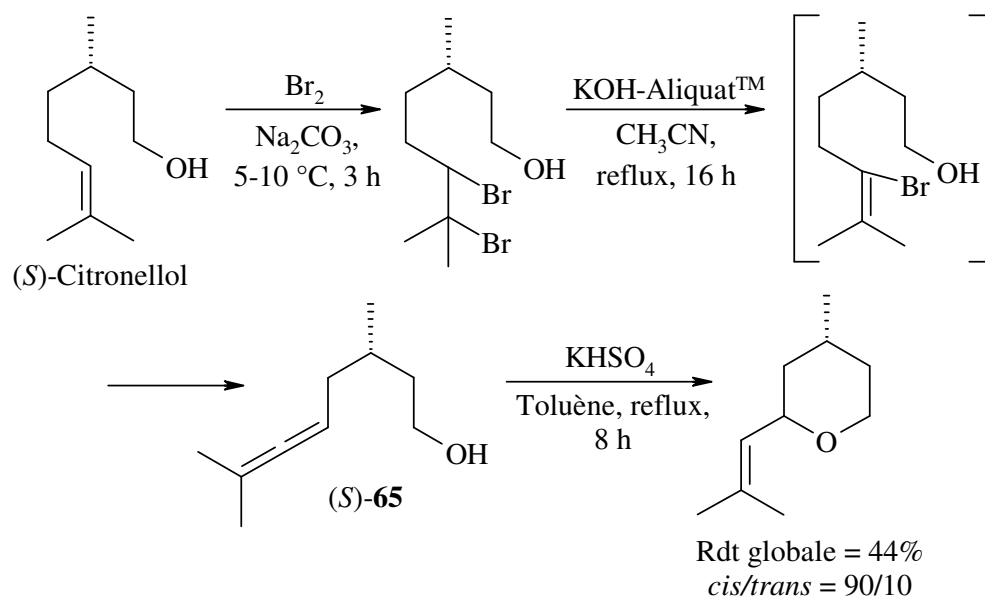
Equation 155

Une seconde approche racémique permettant d'accéder à l'oxyde de rose consiste en la cyclisation d'un alcool allénique **65** en présence de HgCl_2 .²⁸⁰ La synthèse de cet alcool allénique nécessite plusieurs étapes et semble être assez fastidieuse (Equation 156).



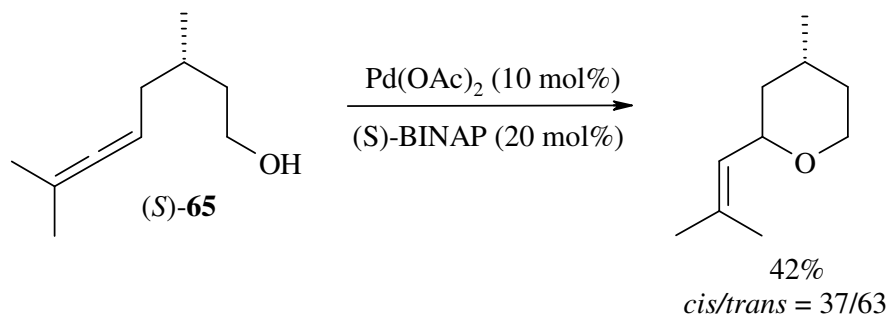
Equation 156

Une méthode de synthèse différente de l'alcool allénique **65** a été récemment développée à partir du (*R*)- et du (*S*)-citronellol en plusieurs étapes mais en un seul pot.⁸ La bromation du (*S*)-citronellol suivi de la déshydrobromation permet la synthèse de l'alcool allénique **65**. La cyclisation de ce dernier en oxyde de rose a ensuite été étudiée en présence de KHSO_4 dans le toluène à reflux (Equation 157).



Equation 157

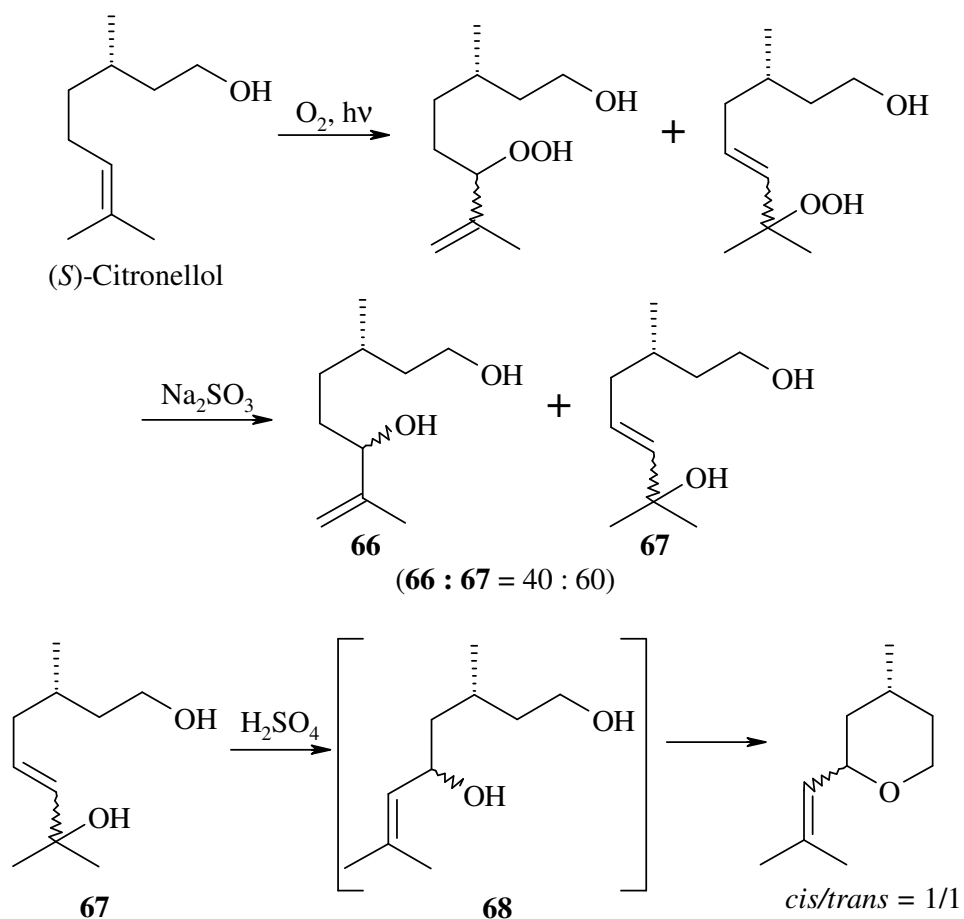
Afin d'obtenir un mélange enrichi en *trans*-oxyde de rose optiquement actif, la cyclisation de l'alcool allénique **65** (*R*) et (*S*) préparé à partir du citronellol optiquement actif a été examinée par cyclisation diastéréosélective catalysée par un complexe de Pd(II)-Binap (Equation 158).^{8,281} Ainsi, l'oxyde de rose enrichi en *cis* a été obtenu à partir de l'alcool (3*S*)-allénique **65** et par l'utilisation du complexe Pd-(3*R*)-BINAP. D'autre part, le mélange enrichi en *trans* a été produit à partir de l'alcool (*S*)-allénique **65** en utilisant un complexe de Pd-(3*S*)-BINAP.



Equation 158

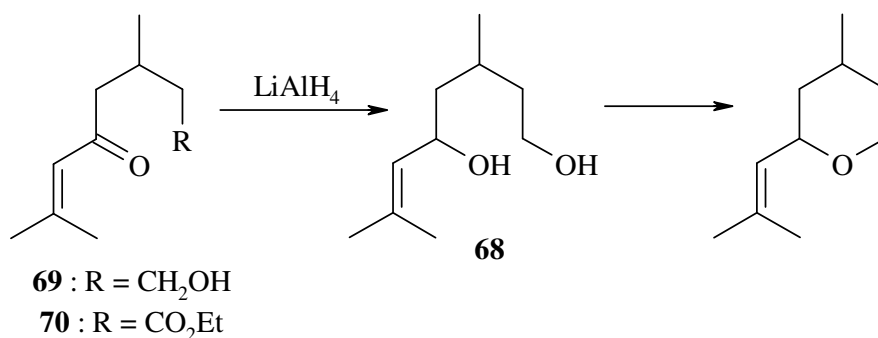
La cyclisation d'un diol tel que **67** a également été une approche synthétique à l'obtention de l'oxyde de rose (Equation 159).^{282,283} Dans cette synthèse, le (*S*)-citronellol est converti en un

mélange de deux hydroperoxydes allyliques par oxydation photochimique en présence d'oxygène moléculaire. La réduction des ces hydroperoxydes par une solution de Na_2SO_3 conduit au mélange de diols correspondants **66** et **67**. Le traitement par de l'acide sulfurique dilué entraîne le réarrangement allylique du diol **67** en **68** et la cyclisation en oxyde de rose. La séparation entre l'oxyde de rose et le diol **66** restant est réalisée par distillation. Cette synthèse également réalisée à partir du (*R*)-(-)-citronellol permet l'obtention d'un mélange de (-)-*cis*- et (-)-*trans*-oxyde de rose dans des proportions 1:1.



Equation 159

La synthèse du diol **68** a également été décrite par réduction des cétones **69** et **70** correspondantes (Equation 160).^{284,285}



Parmi les diverses méthodes de synthèse de l'oxyde de rose, celle impliquant le citronellol comme produit de départ est la plus couramment décrite dans la littérature.

II.1.2. Le dorémox®

Une évolution dans l'étude des relations structure-activité de l'oxyde de rose a conduit à la préparation d'un analogue à ce composé, le 4-méthyl-2-phényltétrahydro-2*H*-pyrane ou Dorémox®, par la société Firmenich.²⁸⁶ Afin d'augmenter la "substantivité" de l'odeur de rose²⁸⁷, c'est à dire sa persistance sur la peau ou dans d'autres applications, le groupement isobutényle de l'oxyde de rose a été remplacé par un groupement phényle.

Contrairement à l'oxyde de rose, le Dorémox® est un produit qui n'a pas encore été identifié dans des substances naturelles.

La représentation des quatre énantiomères du Dorémox® ainsi que leur évaluation olfactive est présentée dans la figure 72.¹⁰ Comme dans le cas de l'oxyde de rose, le (2*S*,4*R*)-Dorémox® est l'isomère qui présente la meilleure odeur, puissante et agréable.

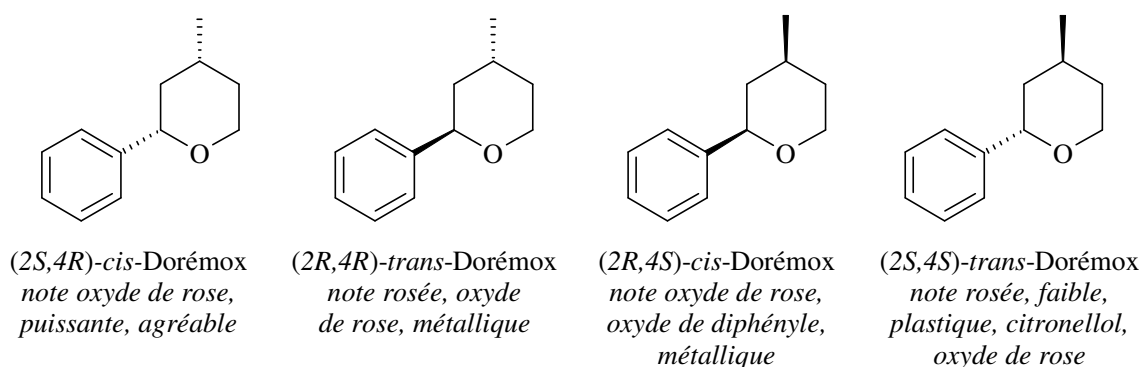
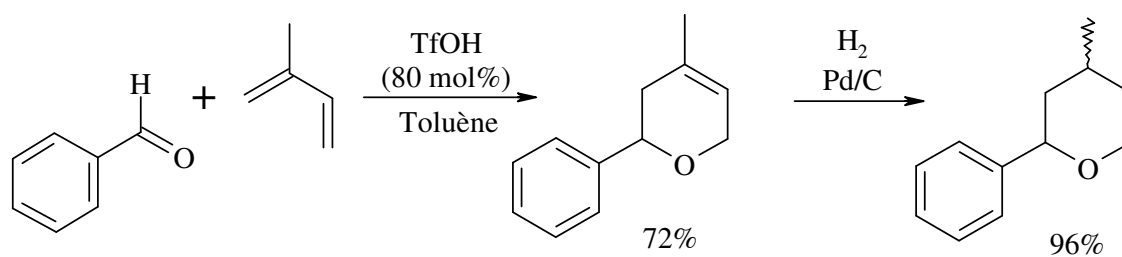


Figure 72 : Evaluation olfactive des quatre énantiomères du Dorémox®

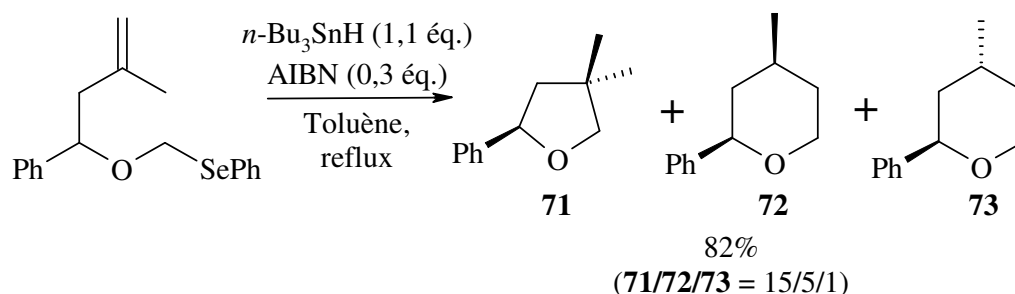
De par ses propriétés olfactives intéressantes, le Dorémox[®] est très utile dans la préparation de parfums. Il est utilisé dans des compositions odorantes auxquelles il confère des effets originaux et avantageux. Par exemple, son addition dans les bases de composition des eaux de Cologne aromatique-herbacée permet un rafraîchissement de la note de tête et une augmentation de la note de fond de l'odeur fruitée de certains parfums. Il est également utilisé pour parfumer un certain nombre d'articles comme les savons, les gels douche, les shampoings, les préparations cosmétiques, les déodorants ou encore les détergents et les produits d'entretien ménagers.²⁸⁶

La synthèse du Dorémox[®] développée par Firmenich est réalisée par hydrogénation de la 4-méthyl-2-phényltétrahydro-2*H*-pyrane en présence de Pd sur charbon (0,1-10 mol%) et conduit à un mélange racémique de diastéréoisomères *cis* et *trans* (Equation 161).²⁸⁶



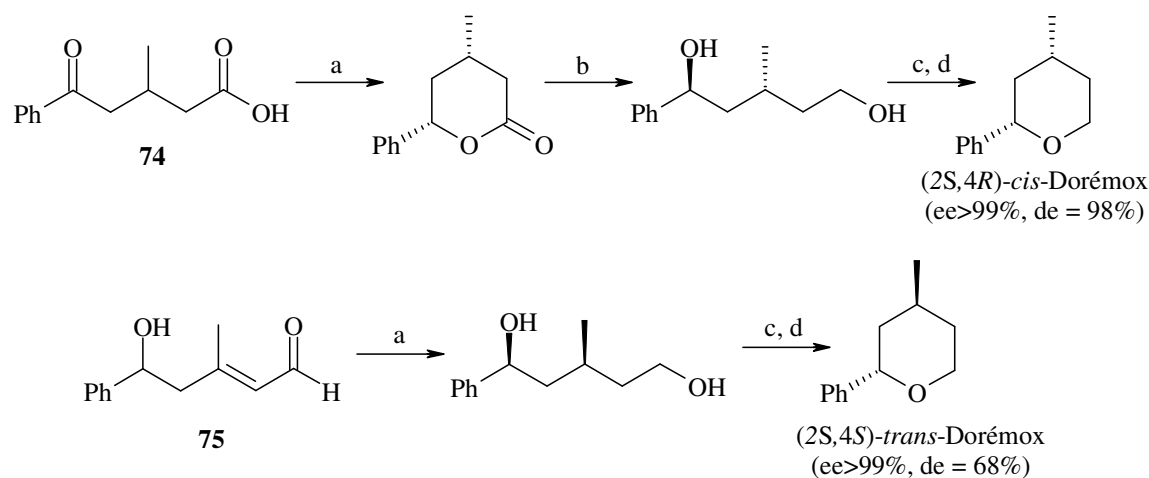
Equation 161

Dans un article concernant la cyclisation de radicaux alcoxyméthyle, la préparation des 4-méthyl-2-phényltétrahydro-2*H*-pyranes **72** et **73** a été observée comme produits minoritaires, le produit majoritaire étant l'analogue cyclique à 5 chaînons **71** (Equation 162).²⁸⁸



Equation 162

Récemment, la synthèse de chaque énantiomère optiquement enrichi a été décrite par biocatalyse selon deux approches différentes, permettant ainsi l'évaluation olfactive de chacun d'entre eux.¹⁰ La première approche consiste en la réduction énantiospécifique du cétoacide **74** ou bien de l'aldéhyde insaturé **75** par la levure de boulanger conduisant, après cyclisation des diols correspondants, respectivement aux (2*S*,4*R*)-*cis*- et (2*S*,4*S*)-*trans*-Dorémox® (Equation 163).

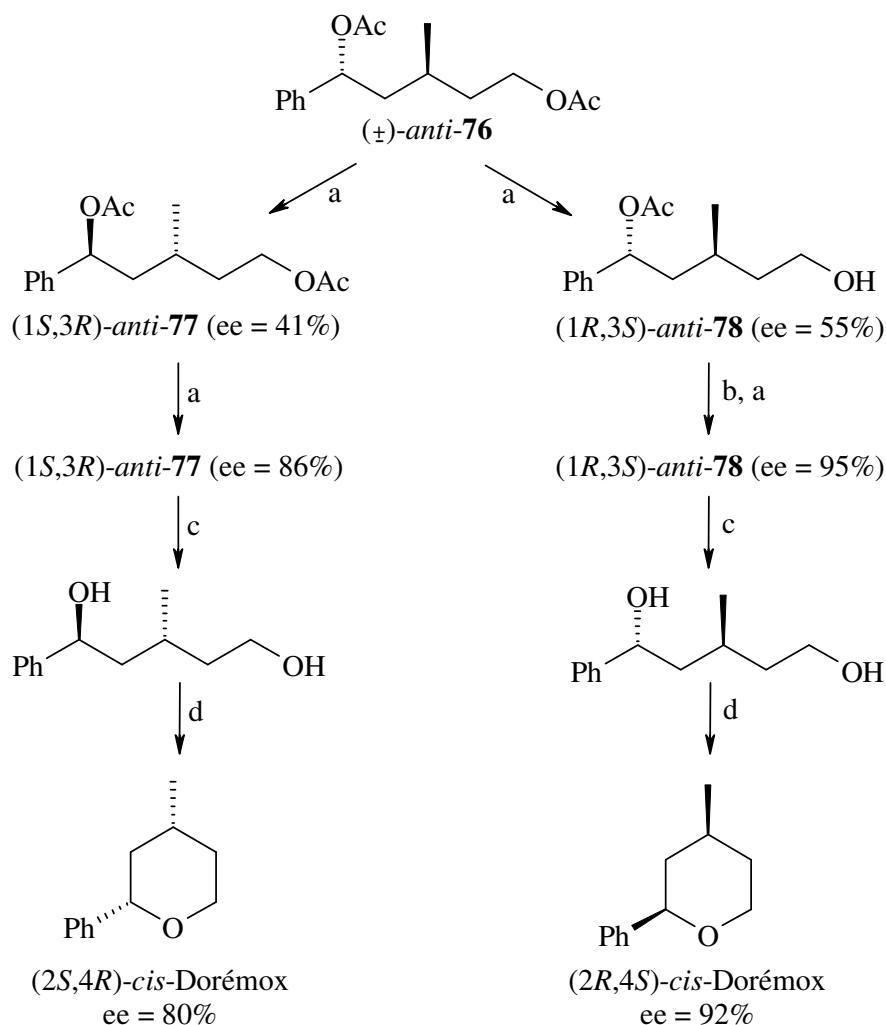


Conditions réactionnelles : a) Levure de boulanger ; b) LiAlH₄, THF ; c) CHCl₃, *p*-TsCl, pyridine ; d) MeONa, MeOH

Equation 163

La seconde approche à ces éthers cycliques optiquement actifs fait appel à une résolution cinétique des diols précurseurs en présence de lipase (Equation 164). Un mélange de diols racémiques *anti* subit une acétylation en présence d'anhydride acétique et de pyridine, et les dérivés acétylés correspondants (±)-*anti*-**76** sont ensuite soumis à une saponification enzymatique à pH 7,8 en présence de lipase PS (*Pseudomonas cepacia* lipase). Cette première saponification enzymatique conduit à un mélange de diacétate (1*S*,3*R*)-*anti*-**77** (ee = 41%) et de monoacétate (1*R*,3*S*)-*anti*-**78** (ee = 55%). Le monoacétate (1*R*,3*S*)-*anti*-**78** est acétylé à nouveau et soumis une seconde fois à l'hydrolyse de la lipase PS pour augmenter l'excès énantiomérique du produit monoacétylé (1*R*,3*S*)-*anti*-**78** (ee = 95%). De la même manière, la saponification enzymatique du diacétate (1*S*,3*R*) *anti*-**77** est prolongé afin d'obtenir un excès énantiomérique plus élevé pour cet énantiomère. La saponification du monoacétate (1*R*,3*S*)-*anti*-**78** et du diacétate (1*S*,3*R*) *anti*-**77** en présence de hydroxyde de potassium dans le méthanol conduit aux diols correspondants. Le traitement de ces derniers par du chlorure de

tosyle dans la pyridine, puis par du méthanolate de sodium dans le méthanol, permet l'obtention des énantiomères du Dorémox[®] correspondants. La même procédure est appliquée à partir du mélange de diols racémique *syn*.



Conditions réactionnelles : a) Lipase PS, THF-eau, pH 7,8, 0,025M NaOH ; b) Ac₂O, pyridine; c) KOH, MeOH ; d) *p*-TsCl, pyridine, puis MeONa, MeOH

Equation 164

Les exemples décrits ci-dessus constituent les seules références concernant la synthèse du Dorémox[®].

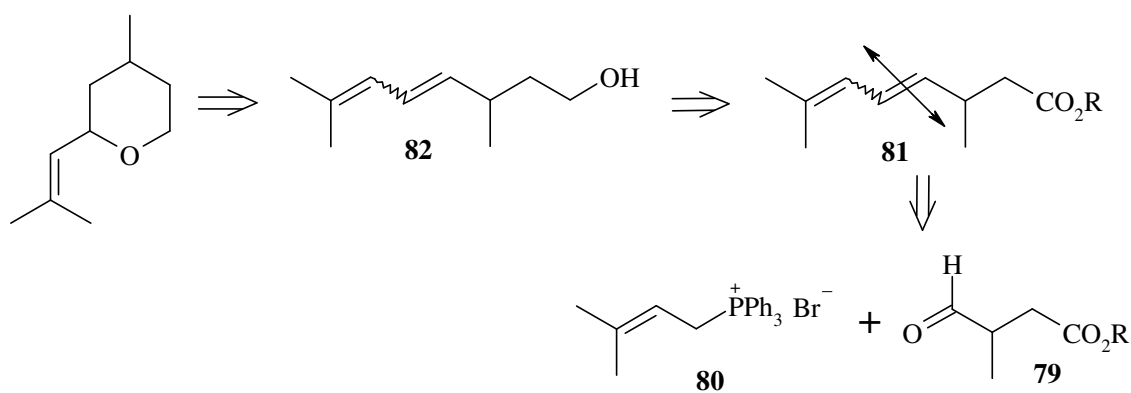
II.2. Rétrosynthèse et synthèse de l'oxyde de rose, du Dorémox[®] et d'un analogue du Dorémox[®]

La voie de synthèse que nous proposons de réaliser n'a pas été décrite, à notre connaissance, dans la littérature et constitue une alternative aux synthèses de l'oxyde de rose et du Dorémox[®] décrites jusqu'à présent. Un composé analogue du Dorémox[®] a également été synthétisé selon la même stratégie que celle de l'oxyde de rose et du Dorémox[®]. Ces applications permettent de valoriser, dans le domaine de la chimie des arômes et parfums, la méthode de synthèse que nous avons mise au point concernant la cyclisation d'alcools insaturés en présence de triflates métalliques.

Ce travail a été réalisé en collaboration avec Mr Michel Weïwer, doctorant en 3^{ème} année de thèse au laboratoire.

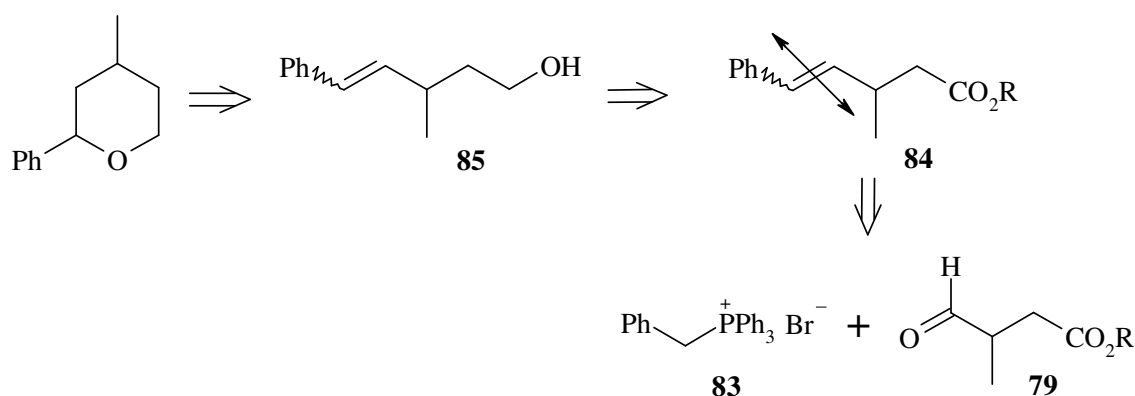
II.2.1. Schéma rétrosynthétique

Le schéma rétrosynthétique suivant a été envisagé pour la synthèse de l'oxyde de rose et du Dorémox[®] (Equation 165 et 166). Ces deux rétrosynthèses passent par un aldéhyde intermédiaire commun **79**. L'oxyde de rose serait obtenu par cyclisation de l'alcool diénique **82**, synthétisé par réduction de l'ester correspondant **81**. La préparation de l'ester **81** pourrait être réalisée par réaction de Wittig à partir de l'aldéhyde **79** et du sel de phosphonium **80**.



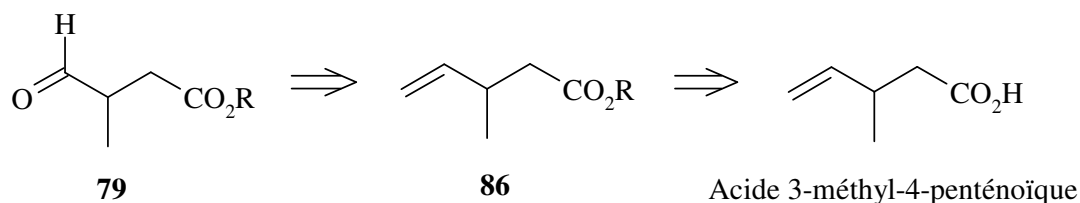
Equation 165

De manière similaire, le Dorémox[®] pourrait être synthétisé par cyclisation de l'alcool **85**, obtenu par réduction de la fonction ester de **84**. Cet ester **84** serait préparé par réaction de Wittig entre l'aldéhyde **79** et le sel de phosphonium **83** (Equation 166).



Equation 166

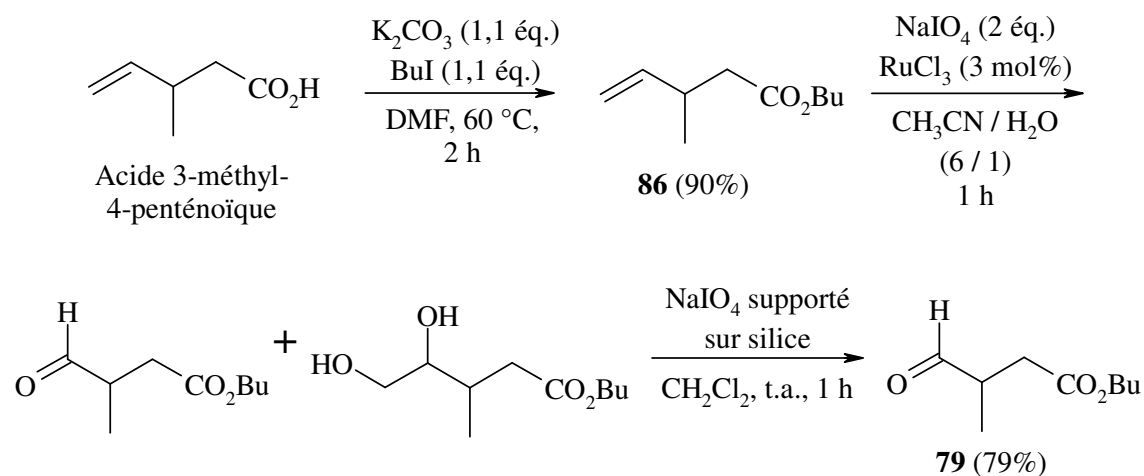
La synthèse de l'intermédiaire aldéhydique **79**, commun à ces deux stratégies, serait effectuée par coupure oxydante de l'alcène correspondant **86**, obtenu par estérification de l'acide 3-méthyl-4-penténoïque, commercial (Equation 167).



Equation 167

II.2.2. Synthèse de l'intermédiaire aldéhydique **79**

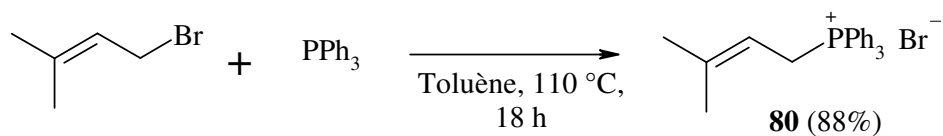
La synthèse de l'aldéhyde **79** est réalisée en deux étapes. La première consiste en une réaction d'estérification de l'acide 3-méthyl-4-penténoïque en présence de carbonate de potassium et de iodobutane dans le DMF à 60 °C. Dans une seconde étape, l'ester obtenu subit une réaction de coupure oxydante en présence de métaperiodate de sodium et de chlorure de ruthénium (3 mol%) dans un mélange acétonitrile/eau (6/1). Le brut réactionnel est ensuite soumis à un traitement par du métapériodate de sodium supporté sur silice pour convertir totalement les diols résiduels formés en aldéhyde **79**, obtenu avec un rendement en produit isolé de 79% (Equation 168).



Equation 168

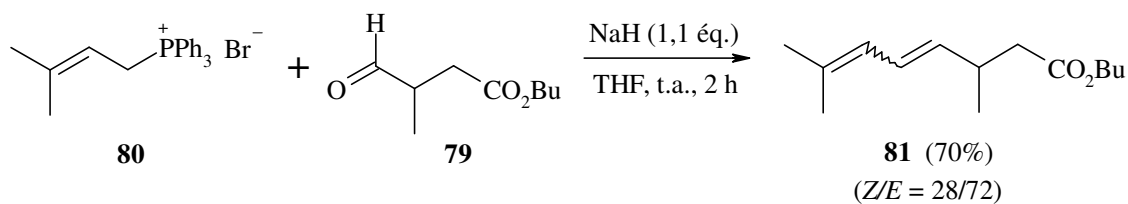
II.2.3. Synthèse de l'oxyde de rose

Le sel de phosphonium **80** est synthétisé, avec un rendement en produit isolé de 88%, à partir du bromure de prényle et de la triphénylphosphine dans le toluène à reflux (Equation 169).



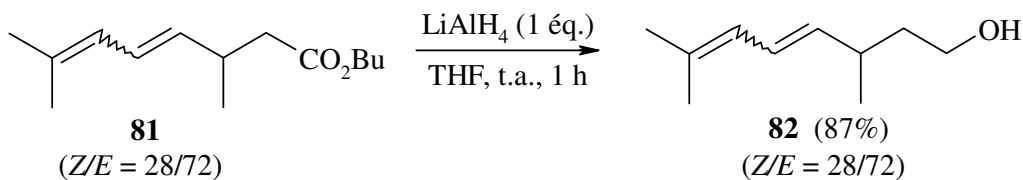
Equation 169

L'ester **81** est préparé par réaction de Wittig entre l'aldéhyde **79** et le sel de phosphonium **80**, en présence d'hydrure de sodium dans le THF. Le composé **81** est obtenu avec un rendement en produit isolé de 70% dans des proportions *Z/E* de 28/72 (Equation 170).



Equation 170

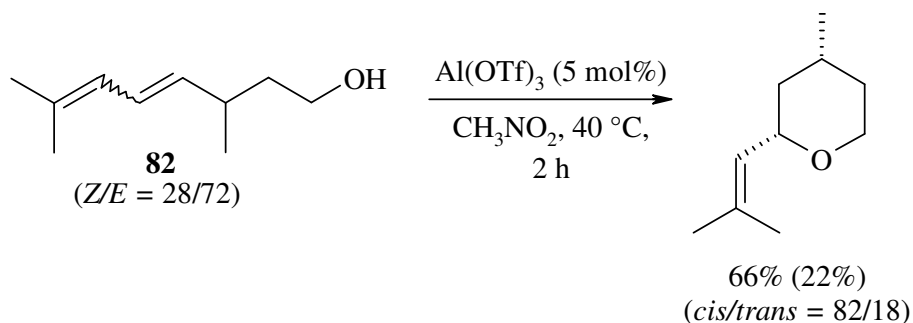
La réduction de l'ester **81** par l'hydruure d'aluminium et de lithium dans le THF conduit à un mélange *Z/E* d'alcools **82** en proportion 28/72, obtenu avec un rendement en produit isolé de 87% (Equation 171).



Equation 171

La cyclisation d'un mélange d'alcools **82** en présence de 5% molaire d' $\text{Al}(\text{OTf})_3$ dans le nitrométhane à 40 °C conduit à la synthèse de l'oxyde de rose (racémique) après 2 h de réaction avec une sélectivité *cis/trans* de 82/18 (Equation 172). Après purification par chromatographie sur gel de silice, le diastéréoisomère *cis* est obtenu majoritairement, avec une proportion *cis/trans* de 94/6. Dans la littérature, ce sont les deux énantiomères *cis* qui sont les plus intéressants car ils possèdent les seuils de perception les plus faibles.

Même si le rendement CG de la cyclisation a été de 66%, le rendement en produit isolé, après purification par chromatographie sur gel de silice, n'a été que de 22%, ce qui est sans doute dû à la volatilité de ce composé. La réaction de cyclisation de **82** reste encore à être optimisée. Cette cyclisation a toutefois permis de mettre en évidence le fait que la méthode catalytique de cyclisation en présence d'acides de Lewis pouvait être étendue à des alcools diéniques conjugués.



Equation 172

L'attribution des isomères *cis/trans* a été effectuée par une expérience de R.M.N. bidimensionnelle ^1H - ^1H de type NOESY. L'attribution du signal correspondant au proton en position 4 a tout d'abord été réalisée par une expérience R.M.N. bidimensionnelle ^1H - ^{13}C de type HSQC (corrélation en J^1 entre ^1H et ^{13}C). Dans le spectre NOESY de l'oxyde de rose purifié (*cis/trans* = 94/6), une tache de corrélation est observée entre le proton H_4 et le proton H_2 (correspondant au signal du produit majoritaire), ainsi qu'entre l'un des protons H_6 et H_4 . Cette expérience nous permet de confirmer que l'isomère *cis* est le majoritaire (Figure 73).

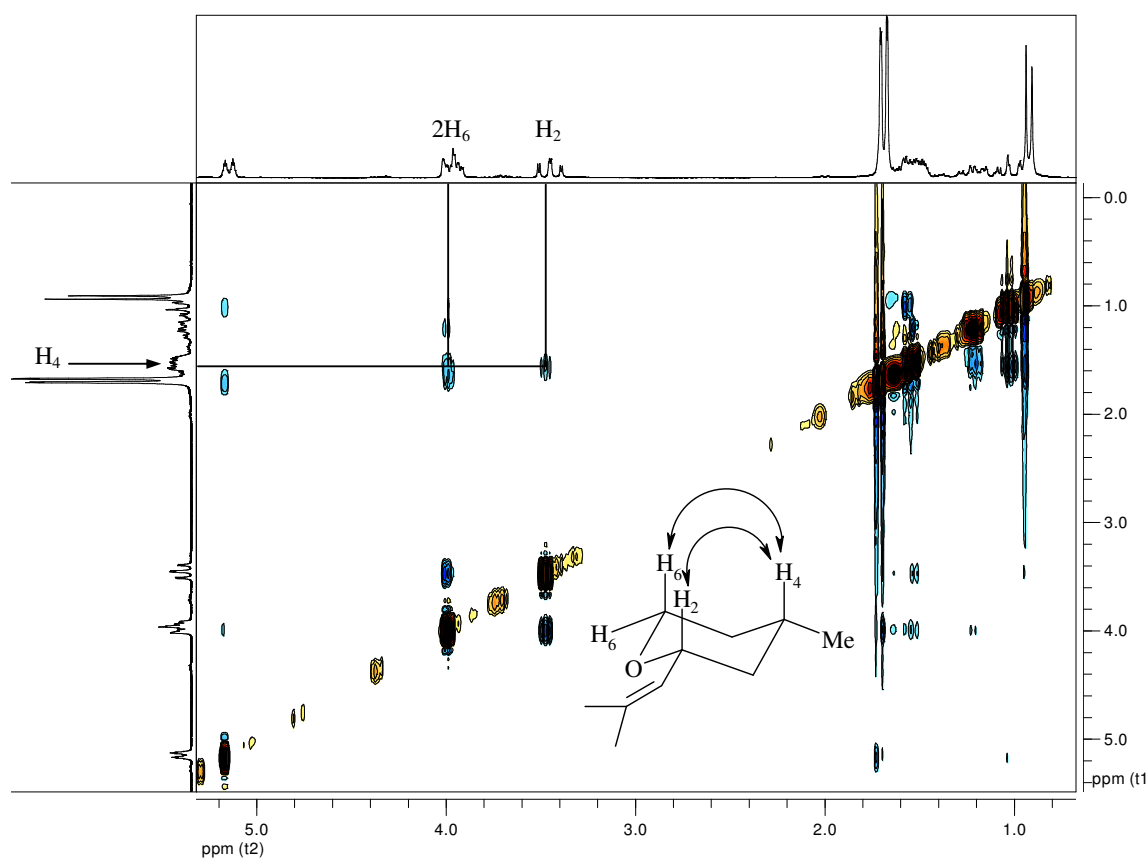
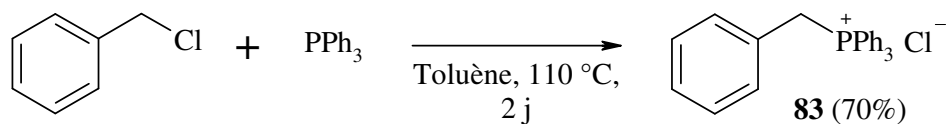


Figure 73 : Spectre NOESY du mélange d'isomères *cis/trans* 94/6 de l'oxyde de rose

L'évaluation olfactive de l'oxyde de rose synthétisé est concordante avec la description décrite dans la littérature, à savoir une note florale et rosée.

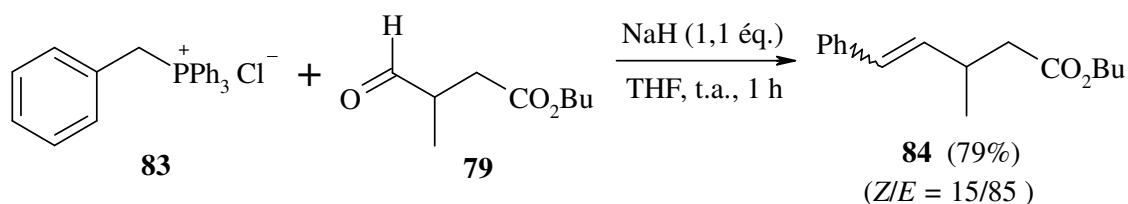
II.2.4. Synthèse du Dorémox®

La synthèse du sel de phosphonium **83** est réalisée à partir du chlorure de benzyle et de triphénylphosphine dans le toluène à reflux (Equation 173).



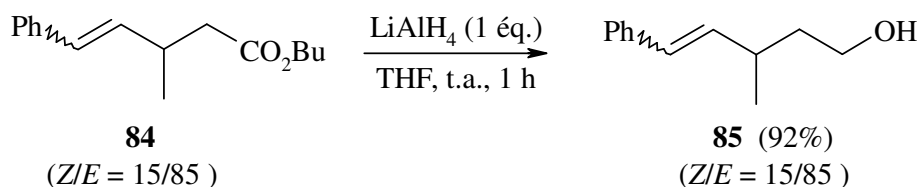
Equation 173

La réaction entre le sel de phosphonium **83** et l'hydruide de sodium dans le THF conduit à la formation de l'ylure intermédiaire. La réaction de Wittig entre l'ylure formé et l'aldéhyde **79** permet l'obtention de l'ester **84** avec un rendement en produit isolé de 79% dans des proportions *Z/E* de 15/85 (Equation 174).



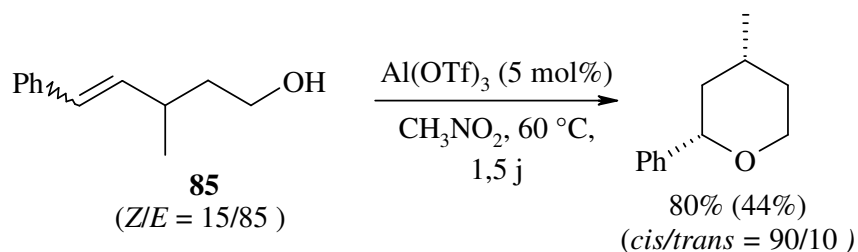
Equation 174

La réduction de l'ester **84** par l'hydruide d'aluminium et de lithium dans le THF a conduit à un mélange *Z/E* d'alcools **85** en proportion 15/85 avec un rendement en produit isolé de 92% (Equation 175).



Equation 175

Le 4-méthyl-2-phényltétrahydro-2*H*-pyrane (racémique) a été obtenu par cyclisation des alcools **85** en présence de 5% molaire d'Al(OTf)₃ dans le nitrométhane à 60 °C après 1,5 jours (Equation 176).

**Equation 176**

Comme dans le cas de l'oxyde de rose, l'isomère *cis* est obtenu majoritairement, avec une proportion *cis/trans* de 90/10. Dans ce cas, le rendement CG a été de 80% et le rendement en produit isolé, après purification sur gel de silice, de 44% et le rapport *cis/trans* de 95/5. L'attribution des signaux aux composés *cis* et *trans* a été réalisée par l'expérience de R.M.N. bidimensionnelle ^1H - ^1H de type NOESY. En effet, dans le spectre correspondant à cette expérience présenté dans la figure 74 ci-après, une tâche de corrélation est observée entre le proton H_2 et le proton H_4 ainsi qu'entre H_4 et l'un des deux protons H_6 de l'isomère majoritaire, *cis*.

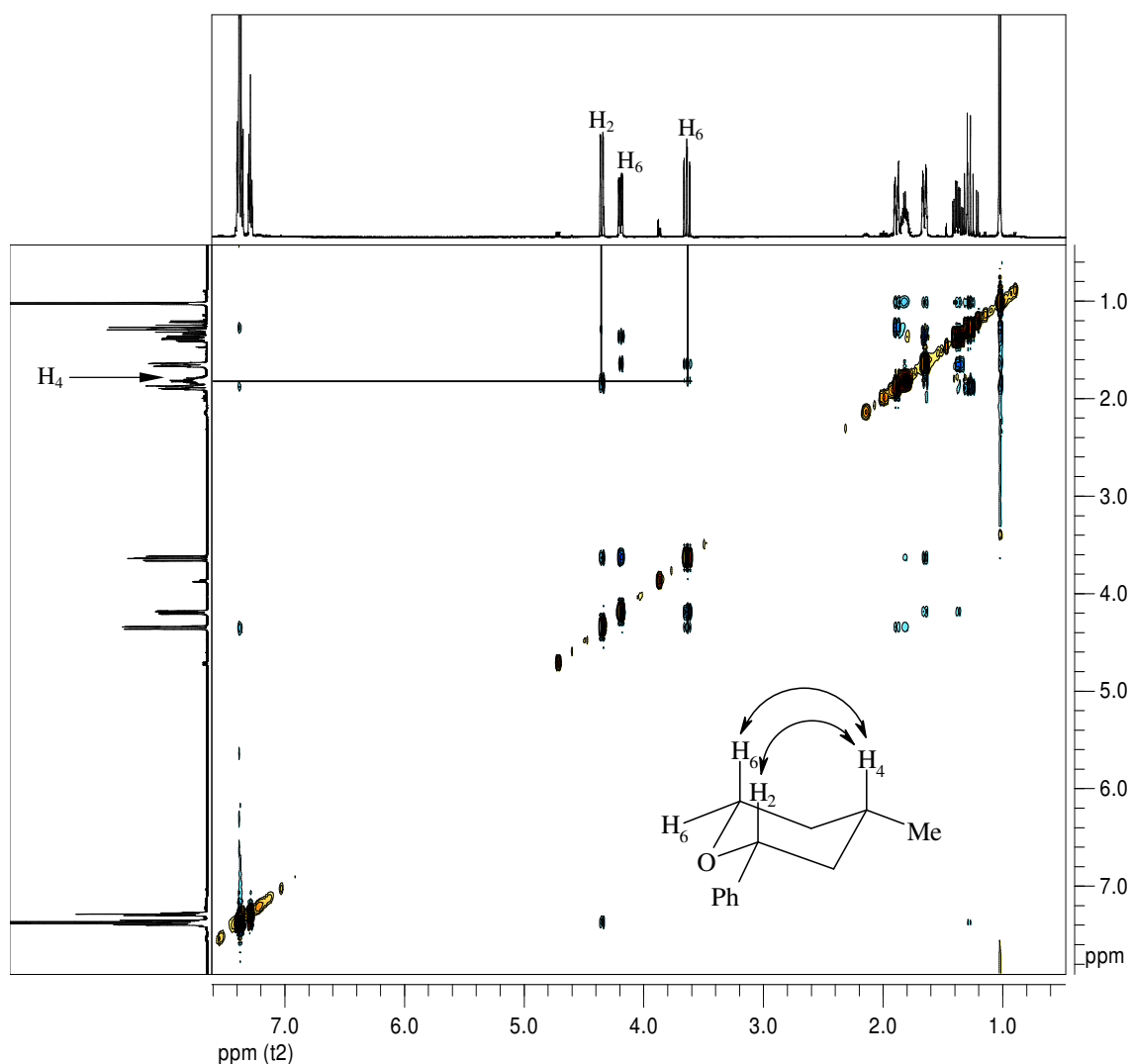


Figure 74 : Spectre NOESY du mélange d'isomères *cis/trans* 95/5 du 4-méthyl-2-phényltétrahydro-2*H*-pyrane

La description olfactive du Dorémox[®] synthétisé est en accord avec celle décrite dans la littérature, à savoir une note oxyde de rose, verte.

II.2.5. Synthèse d'un analogue du Dorémox[®]

Nous avons envisagé la synthèse d'un analogue du Dorémox[®], le 4-méthyl-2-*ortho*-tolyltétrahydropyran, dans lequel un groupement méthyle serait ajouté en *ortho* sur le groupement phényle pour maintenir une structure similaire à celle de l'isobutényle de l'oxyde de rose (Figure 75). Ce composé n'a jamais été décrit dans la littérature et pourrait posséder des propriétés olfactives intéressantes.

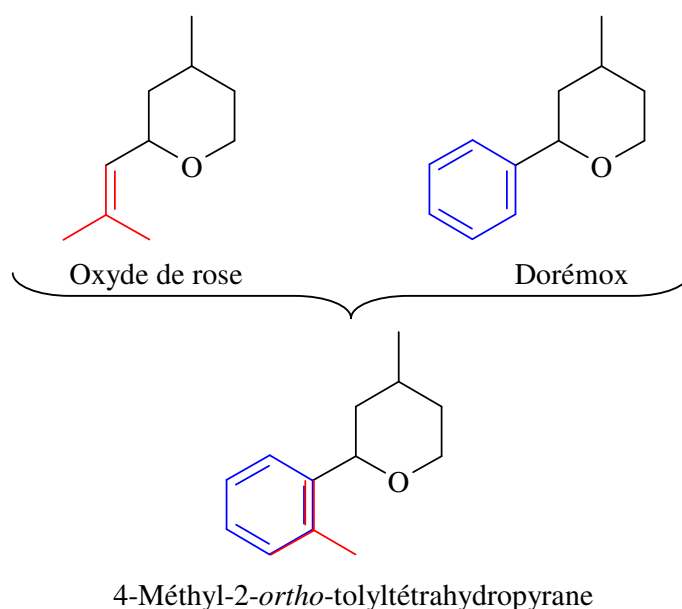
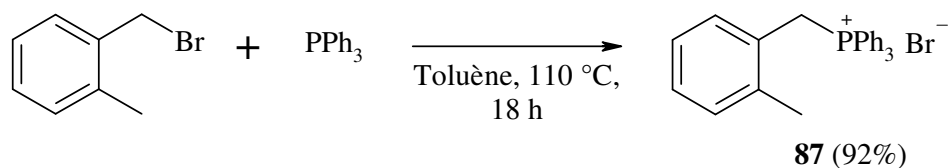


Figure 75 : Structure du 4-méthyl-2-*ortho*-tolyltétrahydropyrane, analogue du Dorémox[®]

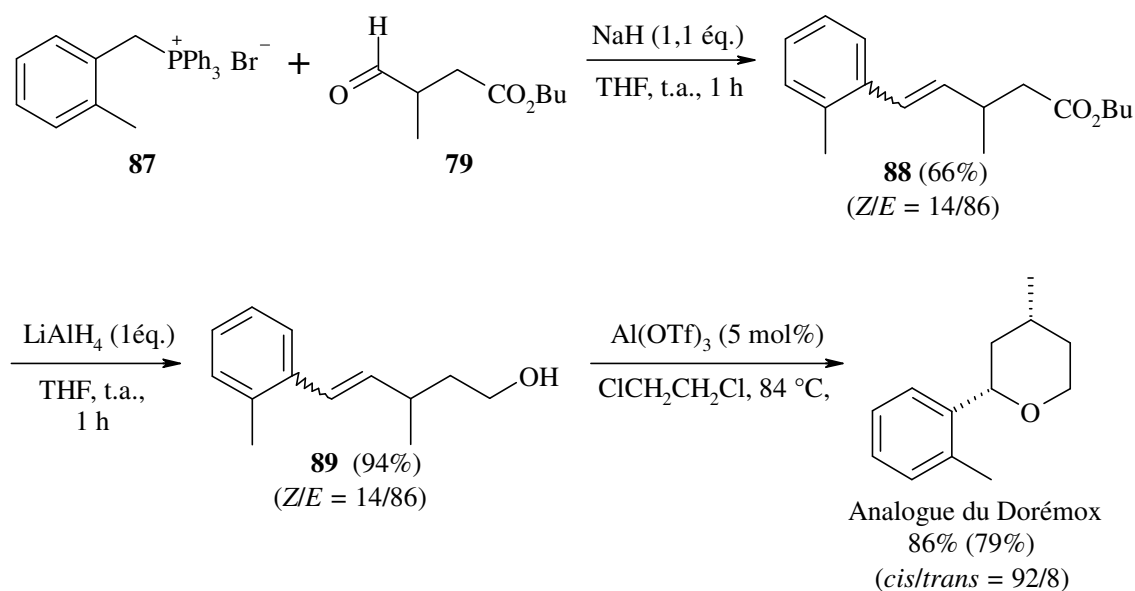
La stratégie de synthèse de l'analogue du Dorémox[®] est similaire à celle développée pour l'oxyde de rose et le Dorémox[®]. Pour cela, nous avons tout d'abord préparé le sel de phosphonium **87** à partir du bromure de l'*ortho*-méthylbenzyle et de la triphénylphosphine dans le toluène à reflux (Equation 177).



Equation 177

Comme dans le cas de l'oxyde de rose et du Dorémox[®], l'ester **88** est préparé par réaction de Wittig entre l'aldéhyde **79** et le sel de phosphonium **87** avec un rendement en produit isolé de 66% et une proportion *Z/E* de 14/86. L'alcool **89** est ensuite obtenu par réduction de l'ester **88** par de l'hydrure d'aluminium et de lithium dans le THF à température ambiante avec un rendement en produit isolé de 94% et une proportion *Z/E* de 14/86. La cyclisation est ensuite réalisée dans le dichloroéthane à reflux en présence de 5% molaire de Al(OTf)₃. Le produit 4-méthyl-2-*ortho*-tolyltétrahydropyrane, analogue du Dorémox[®], est obtenu avec un rendement en produit isolé et purifié de 79% (Equation 178). La proportion *cis/trans* du produit **86** après purification est de 92/8 et a été déterminée par une expérience bidimensionnelle ¹H-¹H de

type NOESY, comme dans le cas de l'oxyde de rose et du Dorémox[®]. Les propriétés olfactives de ce composé sont en cours d'évaluation.



III. Synthèse et évaluation olfactive du 2,2-diméthyl-4-phényltétrahydrofurane et d'éthers cycliques analogues

Nous nous sommes également intéressés à la synthèse du 2,2-diméthyl-4-phényltétrahydrofurane **90**, isomère du 2,4-diméthyl-4-phényltétrahydrofurane, le Rhubafuran[®] (Figure 76). Ce dernier présente une odeur fruitée intense, légèrement fleurie rappelant l'odeur de la rhubarbe et du pamplemousse.²⁸⁹

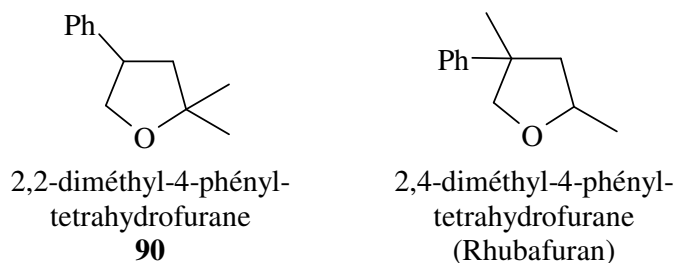


Figure 76 : Représentation du composé **90** et du Rhubafuran[®]

Les diverses méthodes de synthèse ainsi que l'évaluation olfactive du Rhubafuran[®] et du 2,2-diméthyl-4-phényltetrahydrofurane décrites dans la littérature seront présentés dans un premier temps.

Dans un deuxième temps, le développement de la synthèse du 2,2-diméthyl-4-phényltetrahydrofurane ainsi que l'extension à la synthèse d'éthers cycliques analogues seront examinés. Ces synthèses seront accompagnées des évaluations olfactives des produits préparés.

III.1. Evaluations olfactives et synthèses décrites concernant le Rhubafuran[®] et le 2,2-diméthyl-4-phényltetrahydrofurane

III.1.1. Le Rhubafuran[®]

La synthèse des quatre énantiomères optiquement enrichis du Rhubafuran[®] a récemment été réalisée par biocatalyse, de façon similaire à la synthèse des énantiomères du Dorémox[®]. La figure 77 présente la caractérisation olfactive de chacun d'entre eux.²⁹⁰

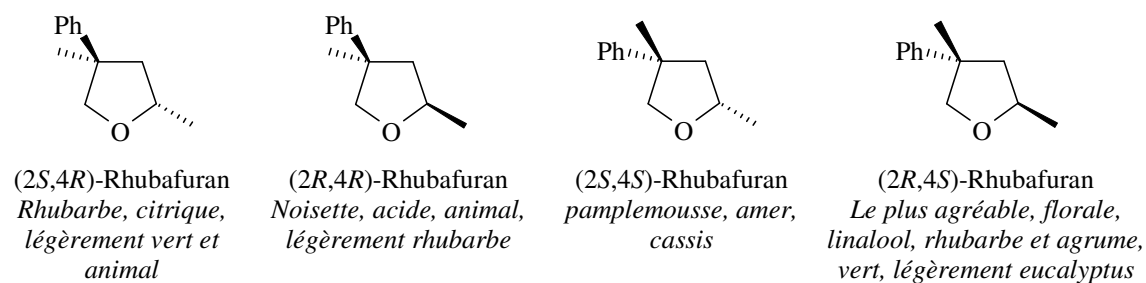
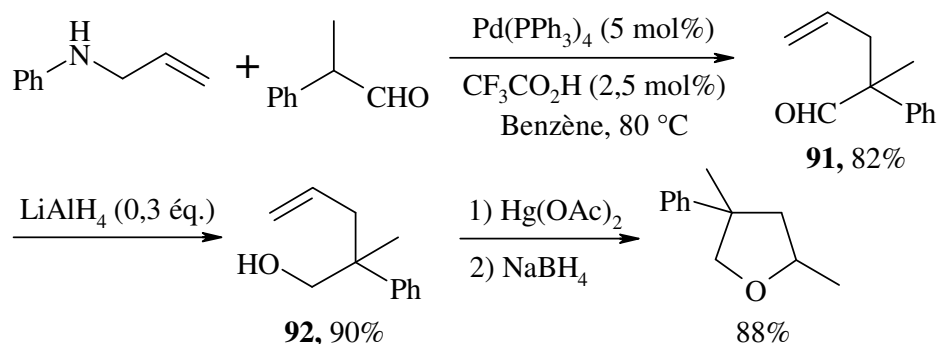


Figure 77 : Description olfactive des quatre énantiomères du Rhubafuran[®]

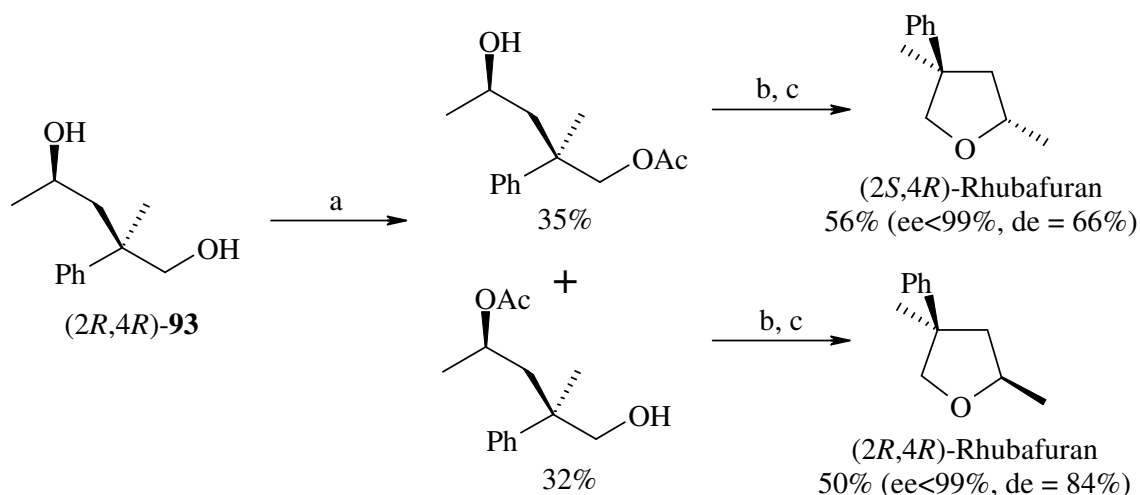
La synthèse du mélange racémique des diastérisomères du Rhubafuran[®] a été décrite par cyclisation de l'alcool γ,δ -insaturé correspondant **92**. La synthèse de l'aldéhyde γ,δ -insaturé **91** précurseur a été réalisée à partir d'allylamine et de 2-phénylpropanal en présence de Pd(0) et d'acide trifluoroacétique.²⁹¹ La réduction de l'aldéhyde **91** a ensuite conduit à l'alcool correspondant **92** qui, par oxymercuration en présence d'acétate de mercure puis réduction, permet l'obtention du Rhubafuran[®] (Equation 179).



Equation 179

La synthèse de l'aldéhyde **91** a également été effectuée par allylation du 2-phénylpropanal en présence d'une solution de soude et d'un catalyseur de transfert de phase.²⁸⁹ La réduction de l'aldéhyde conduisant à l'alcool **92** suivie de la cyclisation en présence d'une résine échangeuse d'ions (Amberlyst 15) a permis d'accéder au Rhubafuran® avec un rendement de 69%.

Très récemment, la synthèse biocatalytique du Rhubafuran® a été décrite faisant appel à une enzyme, la lipase PS (*Pseudomonas cepacia* lipase), pour l'acétylation des diols (2*R*,4*R*)-**93** et (2*S*,4*S*)-**93** (Equation 180). Le traitement des diols monoacétylés par le chlorure de tosyloyle avec de la pyridine puis par du méthanolate de sodium dans le méthanol conduit aux quatre énantiomères du Rhubafuran®.²⁹⁰



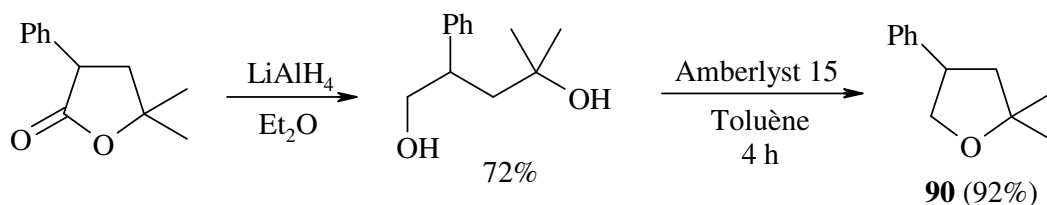
Conditions réactionnelles : a) Lipase PS, *t*-BuOMe, acétate de vinyle ; b) TsCl, pyridine ; c) KOH, MeOH.

Equation 180

III.1.2. Le 2,2-diméthyl-4-phényltétrahydrofurane

La synthèse d'un isomère analogue du Rhubafuran[®], le 2,2-diméthyl-4-phényltétrahydrofurane **90**, a été décrite de manière racémique par cyclisation du diol correspondant en milieu acide (Equation 181). Comme dans le cas du Rhubafuran[®], ce composé présente une odeur de pamplemousse.²⁹²

Cet exemple constitue le seul décrivant la synthèse du 2,2-diméthyl-4-phényltétrahydrofurane.

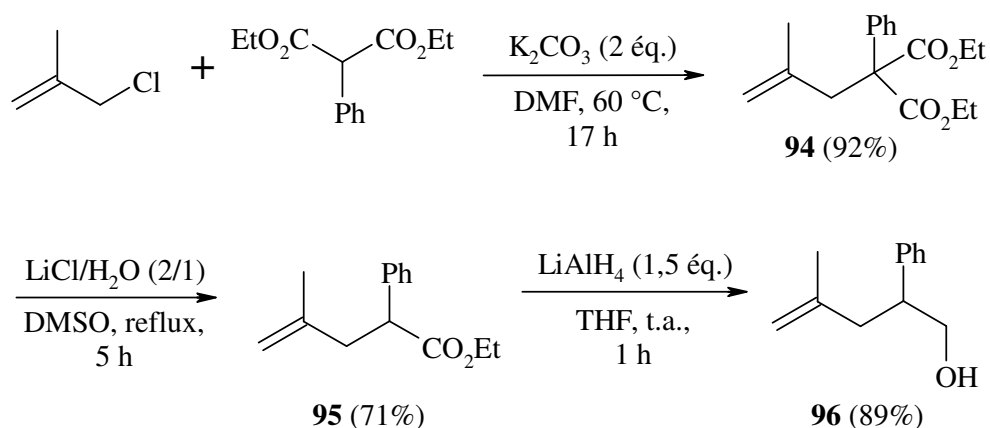


Equation 181

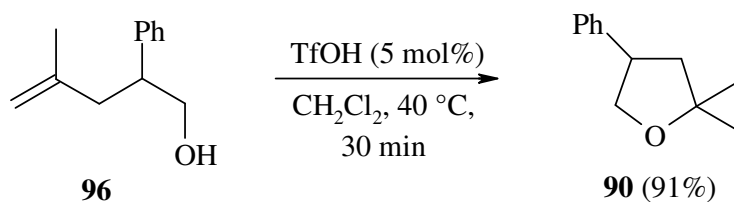
III.2. Travail réalisé

III.2.1. Synthèse du 2,2-diméthyl-4-phényltétrahydrofurane

Afin de synthétiser le 2,2-diméthyl-4-phényltétrahydrofurane par une voie alternative, nous avons préparé l'alcool γ,δ -insaturé précurseur **96** (Equation 182). La préparation de cet alcool a nécessité trois étapes. Dans une première étape, l'allylation du phénylmalonate de diéthyle a été réalisée en présence de chlorure de méthallyle et de carbonate de potassium dans le DMF à 60 °C conduisant au diester correspondant **94**. La décarboxyéthylation de ce dernier en présence de chlorure de lithium et d'eau dans le DMSO à reflux a conduit à l'analogue monoester **95** qui, par réduction avec de l'hydruure d'aluminium et de lithium, a permis l'obtention de l'alcool attendu **96**.



La cyclisation de l'alcool γ,δ -insaturé **96** a ensuite été examinée en présence de TfOH (5 mol%) dans le dichlorométhane à reflux (Equation 183). Après 30 minutes de réaction, le 2,2-diméthyl-4-phényltétrahydrofurane **90** a été obtenu avec un rendement en produit isolé de 91%.



L'évaluation olfactive du 2,2-diméthyl-4-phényltétrahydrofurane **90** a été réalisée par les sociétés Mane et Rhodia à partir d'une solution éthanolique à 5%. Il présente une note de tête anisée, très verte ainsi qu'une note de fond de fruits exotiques, rhubarbe et pamplemousse, en accord avec celles décrites dans la littérature.

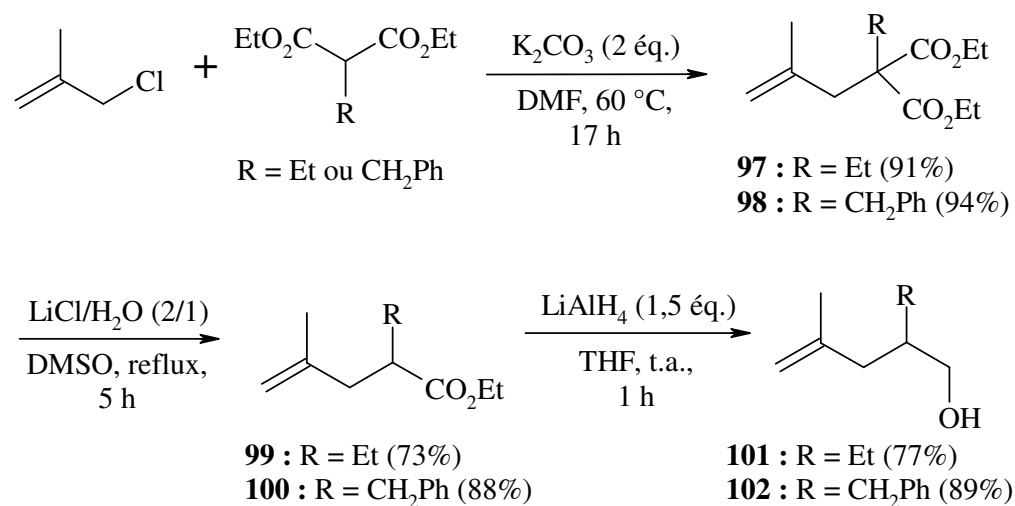
Afin de réaliser divers tests olfactifs et de formulation en vue d'éventuelles applications industrielles, cette molécule a été synthétisée à l'échelle de 16 g de produit pur.

III.2.2. Synthèse d'éthers cycliques à 5 chaînons analogues

Afin de synthétiser des analogues du 2,2-diméthyl-4-phényltétrahydrofurane, nous avons fait varier le substituant en position 4 sur le cycle tétrahydrofuranique.

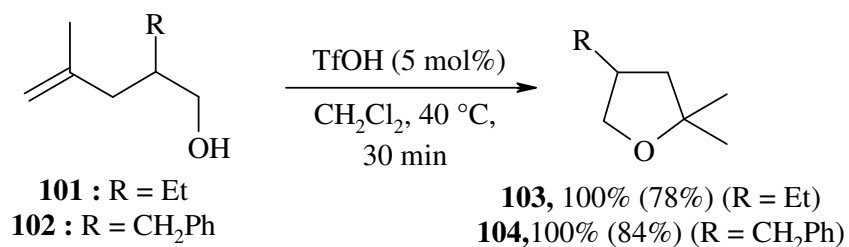
Le groupement phényle a tout d'abord été substitué par un groupement éthyle permettant l'obtention d'une molécule plus volatile, puis par un groupement benzyle.

La préparation des alcools insaturés a été réalisée en collaboration avec Mlle Johanna Chiche, élève ingénieur chimiste à l'école Nationale Supérieure de Chimie de Rennes, dans le cadre de son stage de première année au laboratoire. De la même manière que pour l'alcool γ,δ -insaturé **96** substitué en position 2 par un groupement phényle, les alcools **101** et **102** ont été synthétisés en trois étapes avec de bons rendements en produits isolés à partir de l'allytion des malonates d'éthyle et de benzyle (Equation 184).



Equation 184

La cyclisation des alcools γ,δ -insaturés **101** et **102** a été examinée en présence de 5% molaire de TfOH dans le dichlorométhane à reflux et a conduit quantitativement aux éthers cycliques correspondants **103** et **104**, avec des rendements en produits isolés respectivement de 78% et 84% (Equation 185).



Equation 185

L'éther cyclique **103**, comportant un groupement éthyle en position 4 du cycle tétrahydrofurannique, a été décrit olfactivement comme possédant une odeur terreuse, verte puis aminée. La description olfactive du composé **104**, substitué par un groupement benzyle en position 4, est proche de celle décrite pour le 2,2-diméthyl-4-phényltétrahydrofurane **90**. Ce composé a également été synthétisée à plus grande échelle (15 g) et présente une odeur rosée et verte.

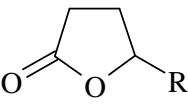
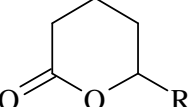
IV. Synthèse de la γ - et δ -décalactone – Extension à la synthèse d'analogues de lactones à propriétés olfactives intéressantes

Le système catalytique mis au point concernant la cyclisation d'acides insaturés a été appliqué à la synthèse de lactones à propriétés organoleptiques intéressantes, notamment à la synthèse de la γ - et δ -décalactone.

IV.1. Intérêt organoleptique des lactones

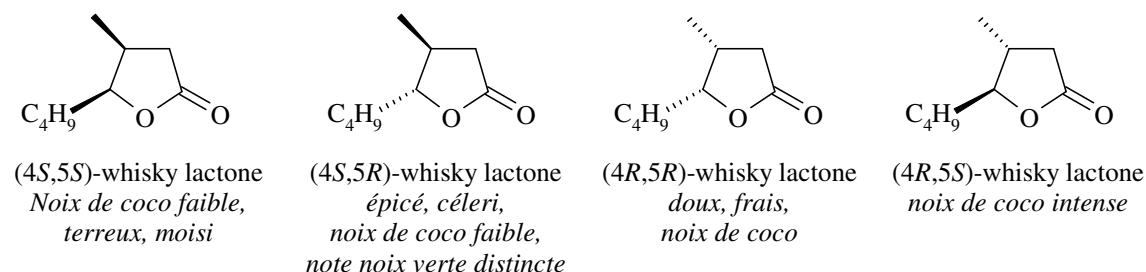
Les lactones sont des composés d'arômes largement distribués dans les aliments et les boissons. Plus d'une centaine de structures lactoniques ont été décrites dans les produits alimentaires, les γ - et δ -lactones représentant les structures les plus fréquemment identifiées.²¹ D'un point de vue organoleptique, les propriétés sensorielles des lactones sont influencées par la forme du cycle (γ - ou δ -), la longueur de la chaîne latérale, la présence d'insaturation et la présence de substituant sur le cycle ou la chaîne. Ainsi, l'allongement de la longueur de la chaîne latérale modifie les propriétés sensorielles des γ -lactones (Tableau 29). Dans le cas des δ -lactones, cet allongement ne semble pas avoir d'influence sur leur perception.

Tableau 29 : Influence de la chaîne carbonée sur la perception sensorielle
des γ - et δ -lactones (racémiques)

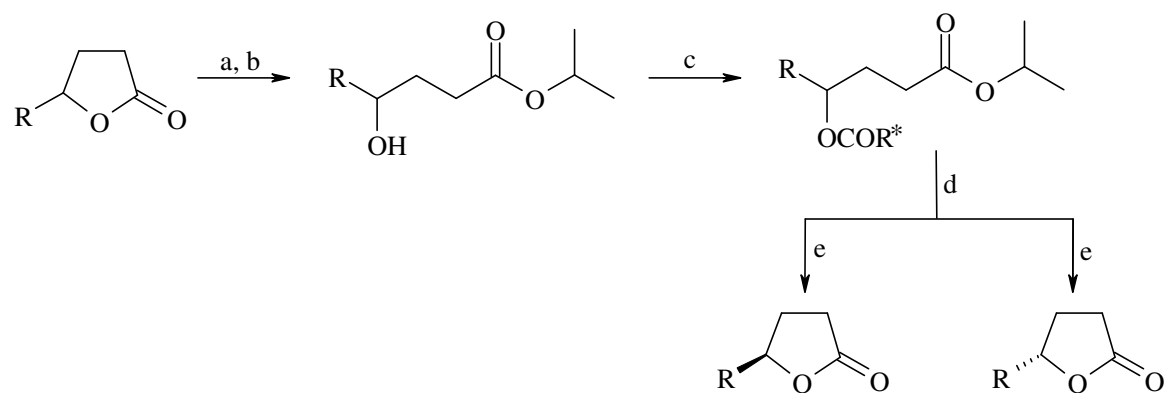
Structure	R	Nom	Propriétés sensorielles
	CH ₃	γ -pentalactone (γ -valérolactone)	Arôme doux, herbacé, gras
	C ₂ H ₅	γ -hexalactone (γ -caprolactone)	Odeur chaude, puissante, herbacée
	C ₃ H ₇	γ -heptalactone	Arôme doux, herbacé, caramel, noisette
	C ₄ H ₉	γ -octalactone	Odeur forte, fruitée, noix de coco
	C ₅ H ₁₁	γ -nonalactone	Odeur de noix de coco, amande, régλισse, anis
	C ₆ H ₁₃	γ -décalactone	Arôme de type pêche-abricot
	C ₃ H ₇	δ -octalactone	Arôme noix de coco, chèvre, animal, vin
	C ₄ H ₉	δ -nonalactone	Arôme crémeux, lait, huile, beurre
	C ₅ H ₁₁	δ -décalactone	Arôme crémeux, doux, pêche, noix de coco, lait

La présence de substituants sur le cycle ou sur la chaîne latérale peut aussi modifier les propriétés sensorielles des lactones. Par exemple, l'addition d'un groupement méthyle sur la position 4 de la δ -nonalactone modifie les notes "beurre", "lait" et "crémeux" initiales par les notes "huileux", "chèvre" et "chimique".

Les cognac et whisky lactones présentent des structures γ -lactoniques comportant également un substituant méthyle en position 4 sur le cycle. Ces deux lactones ont été isolées dans différents types de bois de chêne et identifiées comme des molécules odorantes clés dans le vieillissement des boissons alcoolisées telles que le whisky, le cognac ou le vin.^{23-25,293,294} Un certain nombre de synthèses concernant les cognac et whisky lactones sous leur forme racémique ou énantiopure ont été décrites dans la littérature.^{29,295-297} Ces diverses méthodes de synthèse ont, par exemple, permis de définir les propriétés sensorielles des quatre énantiomères de la whisky lactone (Figure 78).

**Figure 78 :** Propriétés olfactives des quatre énantiomères de la whisky lactone

Afin d'examiner les propriétés sensorielles d'une série d'énantiomères purs de γ -lactones, Mosandl et Günther ont réalisé leur synthèse à partir des γ -lactones racémiques correspondantes (Equation 186).²⁷ Ainsi, les formes *R* des γ -C₇, γ -C₈, γ -C₉, γ -C₁₁ et γ -C₁₂ sont décrites comme possédant des odeurs plus intenses que leurs homologues *S*, et il n'y pas de différences importantes au niveau de la qualité odorante. De façon similaire, la synthèse d'une série d'énantiomères purs de δ -lactones ainsi que l'évaluation de leurs propriétés sensorielles a été réalisée.²⁸



Conditions réactionnelles : a) KOH, MeOH ; b) 2-bromopropane, DMF ; c) R*COCl (chlorure de l'acide (*R*)-2-phénylpropionique ou de l'acide (1*S*,4*R*)-camphanoïque), DMAP, CCl₄ ; d) séparation par chromatographie liquide ; e) KOH, MeOH ; HCl 3N.

Equation 186

L'analyse de la chiralité des γ - et δ -lactones naturelles présentes dans les extraits volatiles de produits alimentaires (fruits, produits laitiers ou fromage) montre que, mis à part quelques exceptions, l'énantiomère *R* est prédominant.

D'une manière générale, les γ - et δ -lactones peuvent être synthétisés de manière racémique par déshydratation des acides hydroxylés en position 4 ou 5 correspondants (Figure 79).

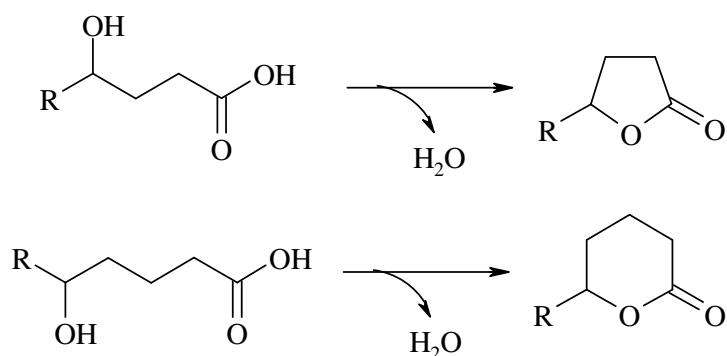


Figure 79 : Cyclisation des acides hydroxyles en γ - et δ -lactones

De par leur occurrence naturelle, les origines de formation biologique possibles des lactones ont été examinées *via* la recherche de leurs précurseurs hydroxylés (Figure 80). Ainsi, des enzymes tels que les lipoxygénases, les époxydases ou les hydratases peuvent générer des précurseurs hydroxylés à partir des acides gras. C'est à ce niveau que la synthèse deviendrait énantiosélective.²⁹⁸

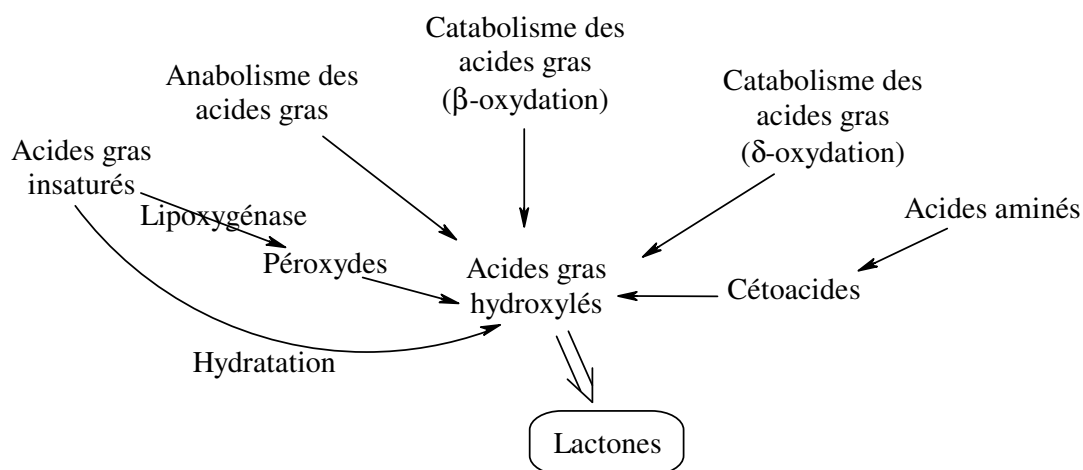


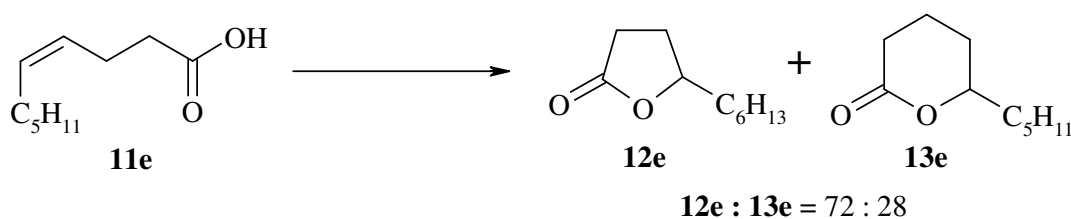
Figure 80 : Origines biologiques possibles des précurseurs hydroxylés des lactones

Par la suite, nous présenterons une sélection de lactones que nous avons préparées en vue de leurs propriétés organoleptiques potentiellement intéressantes.

IV.2. Synthèse et évaluation olfactive de la γ - et δ -décalactone

Notre objectif étant de réaliser la synthèse de la γ - et δ -décalactone par cyclisation de l'acide insaturé correspondant, nous avons tout d'abord préparé l'acide 4-décénoïque **11e**, précurseur de cette cyclisation. La préparation de cet acide **11e** a été décrite dans le chapitre C (pages 96 et 97).

La cyclisation de l'acide γ,δ -insaturé **11e** avait été examinée en présence de 5% molaire de TfOH dans le nitrométhane à reflux (Equation 86, page 99). Un mélange de γ - et δ -décalactones avait été obtenu dans des proportions 72/28, la γ -lactone étant formée majoritairement (Equation 187).

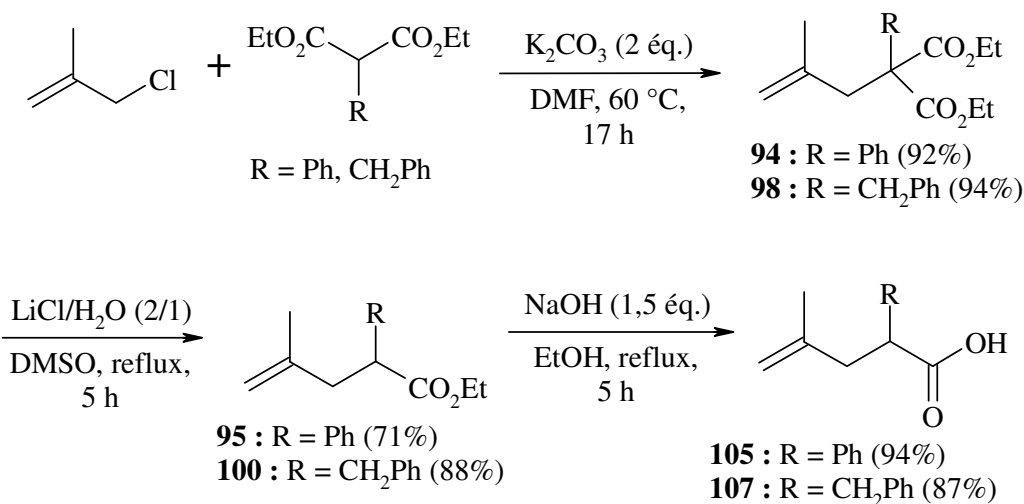


Equation 187

Le mélange de γ - et δ -décalactone ainsi synthétisé présente une odeur caractéristique pêche-abricot, conformément la description sensorielle décrite dans la littérature.²¹

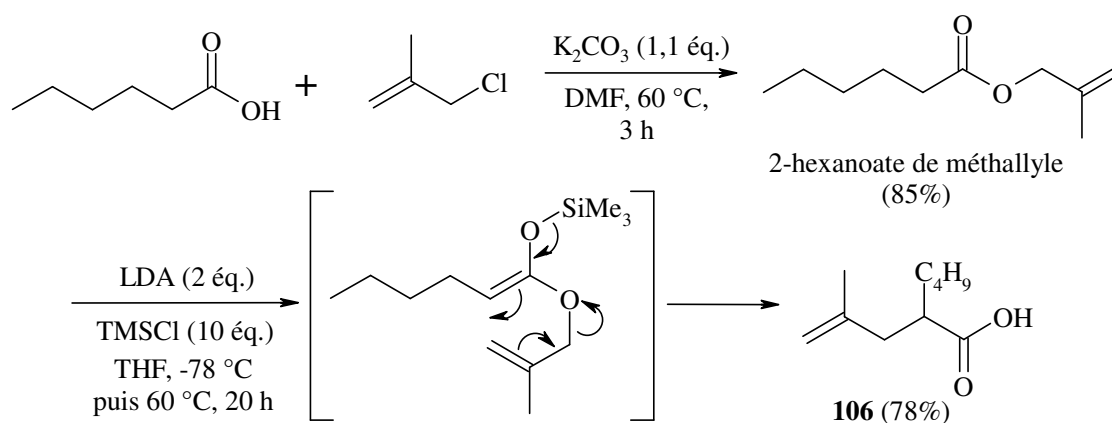
IV.3. Synthèse et évaluation olfactive d'autres lactones à propriétés organoleptiques intéressantes

Afin de synthétiser d'autres γ -lactones substitués sur le cycle, une série d'acides γ,δ -insaturés diversement substitués en position 2 a été préparé selon la même voie de synthèse que les alcools insaturés analogues (Equation 188). Cette méthode consiste en la préparation d'un diester allylique par allylation de l'alkylmalonate de diéthyle correspondant. Ce diester est ensuite décarboxyéthylé puis saponifié pour conduire à l'acide γ,δ -insaturé désiré. Nous avons ainsi préparé les dérivés **105-107** avec d'excellents rendements.



Equation 188

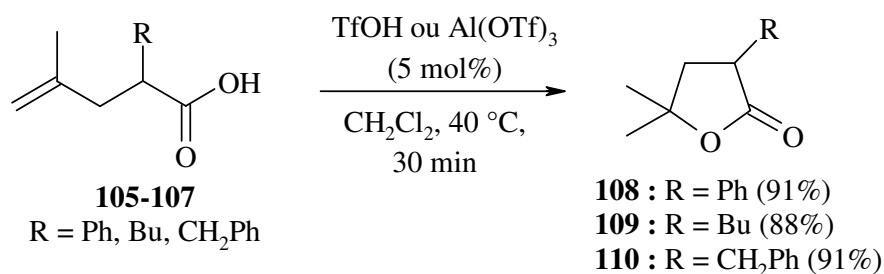
Une voie de synthèse parallèle concernant la préparation des acides γ,δ -insaturés a également été examinée. Dans une première étape, l'acide hexanoïque est estérifié en présence de carbonate de potassium et de chlorure de méthallyle dans le DMF à 60 °C conduisant à l'ester allylique correspondant, le 2-hexanoate de méthallyle, avec un rendement en produit isolé de 85% (Equation 189). L'acide γ,δ -insaturé **106** est obtenu par réarrangement de Ireland-Claisen^{267,268} à partir de cet ester, réalisé en présence de diisopropylamine de lithium (LDA), généré *in situ* à partir d'isopropylamine et de butyllithium, et de chlorure de triméthylsilyle (TMSCl) dans le THF.



Equation 189

Cette deuxième méthode de synthèse est intéressante puisqu'elle permet de préparer les acides γ,δ -insaturés désirés avec un bon rendement et en seulement deux étapes.

La cyclisation des acides γ,δ -insaturés **105-107** en présence d'acide triflique ou de triflate d'aluminium dans le dichlorométhane à reflux conduit aux γ -lactones correspondantes avec des rendements quantitatifs, les rendements en produits isolés étant compris entre 88 et 91% (Equation 190).



Equation 190

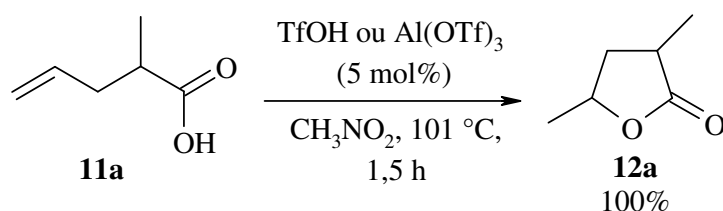
L'évaluation olfactive de ces trois lactones **108-110** a été réalisée à partir de solution à 5% dans le triacétine alimentaire (Tableau 30).

Tableau 30 : Evaluation olfactive des 2-alkyl-4,4-diméthyl- γ -lactones **108-110**

Lactone	Evaluation olfactive (solution à 5% dans le triacétine alimentaire)
108	Faible, vert, vinaigre
109	Faible
110	Faible

Disposant de l'acide insaturé précurseur **11a**, l'acide 2-méthyl-4-penténoïque, nous avons également synthétisé la 3,5-diméthyl-dihydrofuran-2-one **12a** (Chapitre C, pages 92-95),

analogue de la 4,5-diméthyl-dihydrofuran-2-one, dont l'odeur a été décrite dans la littérature comme noisette, épicée et grasse (Equation 191).¹⁸⁷



Equation 191

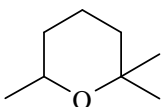
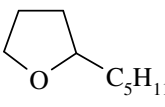
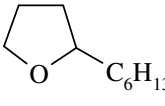
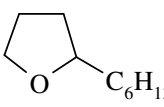
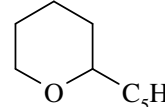
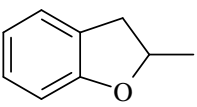
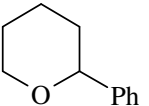
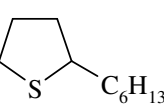
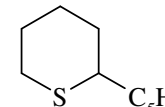
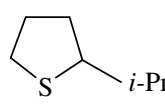
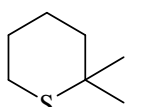
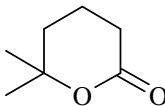
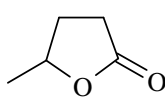
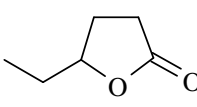
Les notes olfactives qui ont été attribuées à la lactone **12a** sont : gourmand, noix de coco, fruits secs et céleri.

Les lactones **108-110** et **12a** sont des produits connus, cependant leurs propriétés olfactives n'ont, à notre connaissance, jamais été décrites dans la littérature.

V. Tests olfactifs d'autres éthers et thioéthers cycliques et de lactones

Un certain nombre d'éthers et de thioéthers cycliques, ainsi que des γ - et δ -lactones ont été synthétisés au cours de l'étude de la cyclisation d'alcools, de thiols et d'acides insaturés en présence de triflates métalliques et d'acide triflique. Quelques unes de ces molécules ont fait l'objet de tests olfactifs dont les résultats sont présentés dans le tableau ci-après.

Tableau 31 : Description olfactive des éthers et thioéthers cycliques et lactones préparés

Famille	Produit	Evaluation olfactive
Ethers cycliques		Ethérée, pharmaceutique, frais
		Fruité, pomme-kiwi, gras
		Vert, croquant, fruité ananas, lactonné pêche-abricot
	 	Vert, floral irisé, poudré, pêche-abricot
		Colle, solvant-peinture, poussiéreux, moisi-terreux
		phénolique
Thioéthers cycliques	 	Vert, champignon, velouté, légume, cresson
		Vert, solvant, médicamenteux, aromatique
		En cours
Lactones		Vinaigre, métallique
		Vinaigre
		Vinaigre

Le système catalytique que nous avons mis au point a pu être appliqué à la synthèse de molécules intéressantes et connues pour leurs propriétés olfactives telles que l'oxyde de rose, le Dorémox[®], le 2,2-diméthyl-4-phényltétrahydrofurane et la γ et δ -décalactone. Les synthèses développées concernant ces molécules constituent des voies alternatives à celles décrites dans la littérature. D'autre part, l'extension à la synthèse de molécules analogues a permis d'accéder dans certains cas à des éthers et thioéthers cycliques ainsi qu'à des lactones possédant des odeurs différentes et également intéressantes.

CONCLUSION GENERALE

Le travail que nous avons effectué a permis de mettre au point une méthode de synthèse catalytique concernant la cycloisomérisation d'alcools et d'acides insaturés. Pour la première fois, l'acide triflique et les triflates métalliques ont été utilisés en tant que catalyseurs dans ces réactions de cyclisation, pour l'obtention d'éthers cycliques et de lactones.

La comparaison de la réactivité de quelques acides protiques forts avec celle de l'acide triflique a permis de montrer la remarquable efficacité de ce dernier. Ainsi, la cyclisation de divers alcools et acides insaturés a permis l'obtention des éthers cycliques et des lactones correspondantes, en présence de 1-5% molaire d'acide triflique.

Par ailleurs, nous avons montré que les triflates d'aluminium et d'étain, utilisés en quantité catalytique, étaient les plus efficaces parmi une série de triflates métalliques testés pour la cycloisomérisation d'alcools et d'acides insaturés.

L'étude de la régiosélectivité de la réaction que nous avons réalisé à partir de divers alcools et acides γ,δ -insaturés a permis de constater qu'il y avait généralement une attaque du groupement hydroxyle ou carboxyle sur le carbone le plus substitué. La régiosélectivité de la cyclisation d'alcools et d'acides insaturés suit la règle de Markownikoff.

Par ailleurs, la macrocyclisation d'alcools et d'acides ω -oléfiniques n'a pas été observée et une isomérisation de la double liaison le long de la chaîne carbonée suivie de la cyclisation a permis la synthèse respectivement d'éthers cycliques et de lactones à 5 et à 6 chaînons.

Nous avons appliqué la réaction de cycloisomérisation d'alcools et d'acides insaturés en présence de triflates métalliques et d'acide triflique à la synthèse d'éthers spiranniques et de spirodilactones à 5 et à 6 chaînons par cyclisation des diols et diacides doublement insaturés.

Parmi les nombreux éthers cycliques et lactones synthétisés, la majorité des composés présentent des centres d'asymétrie. Des études d'induction asymétrique pour la cycloisomérisation d'alcools insaturés ont été réalisées avec des triflates métalliques en présence de divers ligands chiraux. Toutefois, aucun excès énantiomérique n'a été obtenu. Des études sont actuellement poursuivies sur ce thème au laboratoire.

Une étude mécanistique a été réalisée à partir de certains résultats expérimentaux, d'une analyse par résonance magnétique nucléaire de la complexation du triflate d'aluminium à un alcool insaturé, ainsi que par des calculs théoriques semi-empiriques. Ces résultats nous

ont permis de proposer plusieurs chemins réactionnels quant à la cyclisation d'alcools insaturés en présence de triflate d'aluminium, le plus probable étant celui où le cation aluminium se complexe à la fois à la double liaison et à l'oxygène du groupement hydroxyle.

Nous avons également montré que la réaction de cyclisation catalysée par l'acide triflique et le triflate d'aluminium était applicable à la cyclisation de thiols insaturés. L'étude ainsi réalisée constitue le premier exemple, à notre connaissance, de cyclisation de thiols insaturés en présence d'acides de Lewis en quantité catalytique, et notamment en présence de triflates métalliques. Les thioéthers cycliques obtenus sont issus de la cyclisation sur le carbone le plus substitué, contrairement aux réactions classiques réalisées en milieu radicalaire. L'étude de la cyclisation du thiocitronellol a permis l'obtention, pour la première fois, de thioéthers cycliques à 7, 8 et 16 chaînons.

La cyclisation d'acides thioallylés issus de l'acide thiolactique et de l'acide thiosalicylique a été étudiée permettant l'obtention de lactones soufrées. De façon similaire, la synthèse de thiolactones a été examinée à partir de thioacides γ,δ -insaturés.

Enfin, nous avons examiné la possibilité d'appliquer le système catalytique mis au point à la synthèse d'éthers cycliques et de lactones à propriétés olfactives intéressantes. Une voie de synthèse alternative de l'oxyde de rose, du Dorémox[®] ainsi que d'un analogue du Dorémox[®] a été développée. Ces molécules ont ensuite été testées olfactivement, les descriptions étant en accord avec celles décrites dans la littérature.

La synthèse du 2,2-diméthyl-4-phényltétrahydrofurane, connue pour son odeur caractéristique de pamplemousse, ainsi que celle d'autres éthers cycliques analogues potentiellement intéressants pour leurs propriétés organoleptiques ont été effectuées avec de bons rendements.

Diverses lactones dérivées de la 5,5-diméthyl-2(3H)-furanone ont été synthétisées et l'évaluation olfactive de ces molécules a également été réalisée.

L'ensemble de ce travail a donné lieu à trois publications.^{189,190,197} Quatre autres articles sont en cours de rédaction et concernent : la cyclisation des thiols insaturés pour le premier, l'application de la réaction de cycloisomérisation à la synthèse de molécules à propriétés olfactives intéressantes pour le second, une étude mécanistique du système catalytique mis au point par le biais de calculs théoriques, et un article complet regroupant les divers composés synthétisés par la voie de synthèse que nous avons développée.

G. PARTIE EXPERIMENTALE

I. Solvants et réactifs

I.1. Réactifs

Au cours du travail présenté dans ce mémoire, les réactifs de départ commerciaux ont été utilisés sans purification supplémentaire. Lorsqu'ils ont été préparés, les modes opératoires correspondant à leurs synthèses ainsi que leurs caractéristiques spectrales sont indiqués ci-dessous.

I.2. Solvants

Les solvants utilisés sont purs à plus de 99,5%, ou sont de qualité "solvant pur pour synthèse". Pour les réactions nécessitant des conditions anhydres, les solvants ont été séchés et distillés selon les protocoles décrits dans la littérature. Pour chaque solvant distillé (sauf mention contraire), la tête de distillation représentant 10% en volume est retirée et le cœur de distillation récupéré sous flux d'azote sortant dans des ballons de type Schlenk. Les solvants sont ensuite conservés sous azote sur tamis moléculaire 4Å activé et à l'abri de la lumière.

- Dichlorométhane (CH_2Cl_2) : le dichlorométhane est agité pendant 18 heures à température ambiante en présence de chlorure de calcium dans un ballon de type Schlenk surmonté d'un montage de distillation sous atmosphère inerte. Le mélange est ensuite distillé par chauffage à pression atmosphérique. (b.p._(760 mm Hg) = 40 °C)
- Dichloroéthane ($\text{ClCH}_2\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ou DCE) : le dichloroéthane est séché sur P_2O_5 et agité à température ambiante pendant 18 heures, avant d'être distillé en chauffant le mélange à pression atmosphérique. (b.p._(760 mm Hg) = 84 °C)
- Nitrométhane (CH_3NO_2) : le nitrométhane est agité pendant 24 heures sur P_2O_5 (10 grammes par litre) à pression atmosphérique et à température ambiante. Le mélange est ensuite distillé sous pression réduite à environ 30 °C et récupéré directement dans un ballon de type Schlenk refroidi par de l'azote liquide. Par mesures de sécurité, la quantité de nitrométhane distillée n'excède pas les 100 mL par distillation. (b.p._(760 mm Hg) = 101 °C)
- Diméthylformamide (DMF) : le DMF est également distillé sous pression réduite, il est dans un premier temps séché sur hydrure de calcium (20 grammes par litre) à température ambiante pendant 18 heures. Dans un deuxième temps, le mélange est connecté à un montage de distillation relié à une pompe à vide et distillé par chauffage sous pression réduite. (b.p._(20 mm Hg) = 55 °C)
- Tétrahydrofurane (THF) : le THF est tout d'abord agité à température ambiante pendant 18 heures sur sodium métallique filé en présence de benzophénone (solution bleu-violette). Le THF est ensuite distillé par chauffage à pression atmosphérique. (b.p._(760 mm Hg) = 66 °C)

II. Appareillages d'analyse

Les spectres de résonance magnétique nucléaire (RMN) du proton, du carbone 13, du fluor 19 et du phosphore 31 ont été enregistrés sur un appareil BRUKER AC 200 pour les analyses à 200 MHz et sur un appareil BRUKER AVANCE 500 pour les analyses à 500 MHz, dans le chloroforme deutéré (sauf mention contraire) et à température ambiante.

Les déplacements chimiques δ sont exprimés positivement vers les champs faibles en partie par million (ppm), par rapport au tétraméthylsilane ($\delta=0$). Les constantes de couplages J sont exprimées en Hertz (Hz). Les multiplicités sont abrégées de la manière suivante :

- les singulets par s, les doublets par d, les triplets par t, les quadruplets par q,
- les quintuplets, sextuplets, septuplets et octuplets, respectivement par quint, sext, sept et oct,
- les massifs complexes par m,
- les signaux mal résolus sont signalés en faisant précéder leur abréviation par ~.

Les spectres de masse ont été obtenus par chromatographie en phase gazeuse couplée à la spectrométrie de masse (CG/SM) au moyen d'un chromatographe HP 5890A (colonne HP1, polydiméthylsiloxane, 50 m . 0,20 mm i.d., épaisseur de film 0,33 μ m) équipé d'un détecteur sélectif de masse HP 5971 (impacts électroniques à 70 eV) ou d'un chromatographe Thermo Quest TRACE GC 2000 (colonne DBTMS, 15 m \times 0,20 mm i.d., épaisseur de film 0,33 μ m) équipé d'un détecteur sélectif de masse Automass III multi (impacts électroniques à 70 eV).

Les analyses de chromatographie en phase gazeuse (CG) ont été réalisées sur plusieurs chromatographes Varian Star 3400 et Varian CP 3380, équipés de colonnes capillaires Chrompack (WCOT fused silica, 25 m \times 0,25 mm i.d. épaisseur de film 0,25 μ m).

Les analyses de chromatographie en phase gazeuse sur colonne chirale ont été réalisées sur un chromatographe Varian 3900 équipé d'une colonne chirale Chrompack CP-Chirasil-Dex CB (25 m \times 0,25 mm, épaisseur de film 0,25 μ m).

Les analyses élémentaires (A.E.) ont été réalisées au Service Central d'Analyse du CNRS, à Vernaison ainsi qu'à l'Université Autonome de Barcelone. Seuls les produits nouveaux ont fait l'objet de ce genre d'analyse. Ils sont signalés par un astérisque *.

III. Synthèse d'alcools et d'acides insaturés

III.1. Alkylation du malonate de diéthyle et d'alkylmalonates de diéthyle

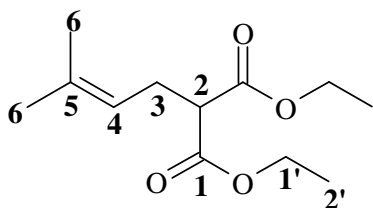
III.1.1. Alkylation du malonate de diéthyle

Les diesters allylés suivants ont été préparés par substitution nucléophile du malonate de diéthyle sur les chlorures ou bromures d'allyles diversement substitués en présence de carbonate de potassium.

Le carbonate de potassium (55 mmol) est introduit dans un ballon de type Schlenk qui est ensuite purgé trois fois avec de l'azote (vide/azote). Sous flux d'azote sortant sont ajoutés 200 ml de DMF distillé, le malonate de diéthyle (50 mmol) et le chlorure ou bromure d'allyle substitué (50 mmol). Le bicol est surmonté d'un réfrigérant relié à un bulleur et le mélange réactionnel est agité à température ambiante toute la nuit.

En fin de réaction, le brut réactionnel est hydrolysé par de l'acide chlorhydrique 1 M jusqu'à pH acide avant d'être extrait à l'éther diéthylique (3×100 ml). Les phases organiques réunies sont ensuite lavées par de l'acide chlorhydrique 0,1 M (2×50 ml) pour éliminer le DMF résiduel. La phase étherée est alors séchée sur sulfate de magnésium avant d'être évaporée à l'évaporateur rotatif. Le résidu obtenu est une huile incolore contenant le diester allylé formé et une part de malonate de diéthyle non converti.

2-Prénylmalonate de diéthyle :

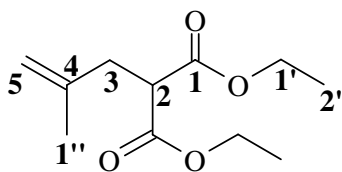


R.M.N. ^1H : 5,1 (sept, $J_t=7,3$ Hz, $J_{\text{sept}}=1,5$ Hz, H_4) ; 4,2 (q, $J=7,1$ Hz, $4\text{H}_{1'}$) ; 3,4 (t, $J=7,7$ Hz, H_2) ; 2,6 (~t, 2H_3) ; 1,7 (s, 3H_6) ; 1,6 (s, 3H_6) ; 1,3 (t, $J=7,1$ Hz, $6\text{H}_{2'}$)

R.M.N. ^{13}C : 169,3 (C_1) ; 134,8 (C_5) ; 119,7 (C_4) ; 61,3 ($\text{C}_{1'}$) ; 52,2 (C_2) ; 27,6 (C_3) ; 25,7 (C_6) ; 17,8 (C_6) ; 14,1 ($\text{C}_{2'}$)

S.M. : 228 [M^+] (20) ; 183 (6) ; 160 (48) ; 154 (30) ; 139 (51) ; 133 (13) ; 109 (36) ; 95 (10) ; 81 (100) ; 69 (46) ; 55 (16) ; 41 (40)

2-Méthallylmalonate de diéthyle :

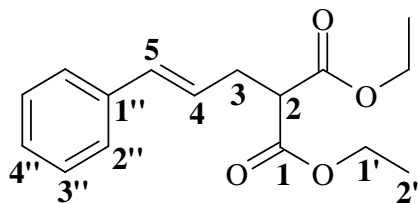


R.M.N. ^1H : 4,8 (s, H_5) ; 4,7 (s, H_5) ; 4,2 (q, $J=7,2$ Hz, $4\text{H}_{1'}$) ; 3,6 (t, $J=7,8$ Hz, H_2) ; 2,6 (d, $J=7,8$ Hz, 2H_3) ; 1,7 (s, $3\text{H}_{1''}$) ; 1,3 (t, $J=7,2$ Hz, $6\text{H}_{2'}$)

R.M.N. ^{13}C : 169,5 (2C_1) ; 142,1 (C_4) ; 112,6 (C_5) ; 61,8 ($2\text{C}_{1'}$) ; 50,9 (C_2) ; 36,9 (C_3) ; 22,7 ($\text{C}_{1''}$) ; 14,4 ($2\text{C}_{2'}$)

S.M. : 214(1) [M^+], 169(14), 141(91), 123(67), 112(34), 95(76), 81(16), 67(44), 55(54), 43(64), 41(100).

2-Cinnamylmalonate de diéthyle :



R.M.N. ^1H : 7,4-7,2 (m, $2\text{H}_{2''}$, $2\text{H}_{3''}$ et $\text{H}_{4''}$) ; 6,5 (d, $J=15,8$ Hz, H_5) ; 6,1 (dt, $J_d=15,8$ Hz, $J_t=7,1$ Hz, H_4) ; 4,2 (q, $J=7,2$ Hz, $4\text{H}_{1'}$) ; 3,5 (t, $J=7,5$ Hz, H_2) ; 2,8 (td, $J_t=7,4$ Hz, $J_d=1,1$ Hz, 2H_3) ; 1,3 (t, $J=7,2$ Hz, $6\text{H}_{2'}$)

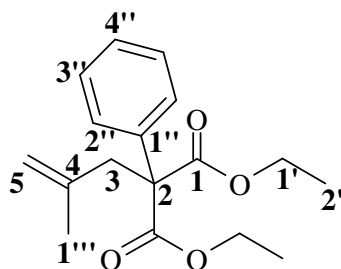
R.M.N. ^{13}C : 171,2 (2C_1) ; 137,5 ($\text{C}_{1''}$) ; 133,2 (C_5) ; 128,9 ($2\text{C}_{3''}$) ; 127,8 ($\text{C}_{4''}$) ; 126,6 ($2\text{C}_{2''}$) ; 126,0 (C_4) ; 61,9 ($2\text{C}_{1'}$) ; 52,4 (C_2) ; 32,6 (C_3) ; 14,5 ($\text{C}_{2'}$)

S.M. : 276(1) [M^+], 231(1), 202(15), 157(17), 129(100), 117(25), 115(22), 102(4), 91(10), 77(5), 51(6), 43(5).

III.1.2. Alkylation d'alkylmalonate de diéthyle

Le protocole expérimental d'obtention des diesters d'alkyles allylés suivants est semblable à celui décrit précédemment. Le carbonate de potassium (200 mmol) et l'alkylmalonate de diéthyle (100 mmol) sont introduits sous flux d'azote sortant dans un ballon bicol de type Schlenk préalablement purgé à l'azote contenant 150 ml de DMF distillé. Le mélange réactionnel est agité pendant 2 heures à 60 °C, l'halogénure d'allyle (chlorure de méthallyle ou bromure de prényle, 200 mmol) est ensuite ajouté goutte à goutte à l'aide d'une ampoule à brome. L'agitation et le chauffage sont maintenus pendant 18 heures.

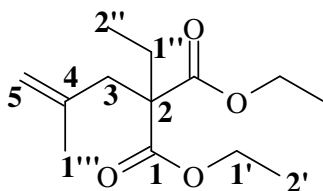
En fin de réaction, le traitement du brut réactionnel est identique à celui présenté ci-dessus. Les diesters d'alkyles allylés sont obtenus sous la forme d'une huile.

2-Phényl-2-méthallylmalonate de diéthyle 94 :

R.M.N. ^1H : 7,5-7,1 (m, $2\text{H}_{2''}$, $2\text{H}_{3''}$ et $\text{H}_{4''}$) ; 4,7 (s, H_5) ; 4,5 (s, H_5) ; 4,1 (q, $J=7,2$ Hz, $4\text{H}_{1'}$) ; 3,0 (s, 2H_3) ; 1,5 (s, $3\text{H}_{1''}$) ; 1,1 (t, $J=7,2$ Hz, 6H_2).

R.M.N. ^{13}C : 170,3 (2C_1) ; 141,0 (C_4) ; 136,8 ($\text{C}_{1''}$) ; 128,2 ($2\text{C}_{2''}$) ; 127,9 ($2\text{C}_{3''}$) ; 127,4 ($\text{C}_{4''}$) ; 115,1 (C_5) ; 62,3 (C_2) ; 61,5 ($2\text{C}_{1'}$) ; 43,3 (C_3) ; 28,9 ($\text{C}_{1''}$) ; 13,9 (2C_2).

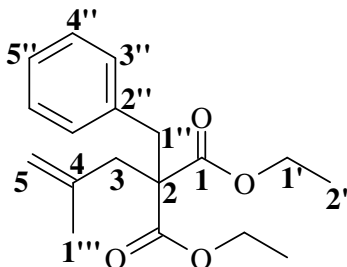
S.M. : 244(3) [P-46], 216(13), 198(10), 187(4), 171(46), 161(33), 143(100), 128(55), 105(23), 103(19), 77(18), 43(16). $m(\text{CH}_3\text{CH}_2\text{OH})=46$.

2-Ethyl-2-méthallylmalonate de diéthyle 97 :

R.M.N. ^1H : 4,7 (s, H_5) ; 4,6 (s, H_5) ; 4,2 (q, $J=7,2$ Hz, $4\text{H}_{1'}$) ; 2,5 (s, 2H_3) ; 1,8 (q, $J=7,5$ Hz, $2\text{H}_{1''}$) ; 1,5 (s, $3\text{H}_{1''}$) ; 1,1 (t, $J=7,2$ Hz, 6H_2) ; 0,6 (t, $J=7,5$ Hz, $3\text{H}_{2''}$)

R.M.N. ^{13}C : 171,7 (C_1) ; 140,9 (C_4) ; 115,3 (C_5) ; 61,1 ($\text{C}_{1'}$) ; 57,5 (C_2) ; 39,6 (C_3) ; 25,2 ($\text{C}_{1''}$) ; 23,2 ($\text{C}_{1''}$) ; 14,1 (C_2) ; 8,6 ($\text{C}_{2''}$)

S.M. : 214(3) [P-15], 197(5), 169(100), 151(20), 141(45), 123(60), 95(57), 79(21), 55(64), 43(46), 41(74). $m(\text{CH}_3)=15$.

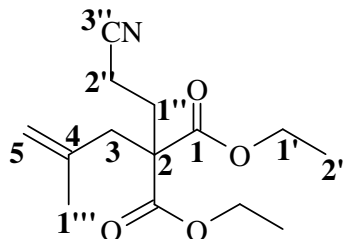
2-Benzyl-2-méthallylmalonate de diéthyle 98 :

R.M.N. ^1H : 7,3-7,1 (m, $2\text{H}_{3''}$, $2\text{H}_{4''}$ et $\text{H}_{5''}$) ; 4,9 (s, H_5) ; 4,8 (s, H_5) ; 4,1 (q, $J=7,2$ Hz, $4\text{H}_{1'}$) ; 3,3 (s, $2\text{H}_{1''}$) ; 2,6 (s, 2H_3) ; 1,7 (s, $3\text{H}_{1''}$) ; 1,2 (t, $J=7,2$ Hz, 6H_2).

R.M.N. ^{13}C : 171,6 (C_1) ; 141,5 (C_4) ; 136,9 ($\text{C}_{2''}$) ; 130,5 ($2\text{C}_{3''}$) ; 128,5 ($2\text{C}_{4''}$) ; 127,2 ($\text{C}_{5''}$) ; 115,4 (C_5) ; 61,6 ($\text{C}_{1'}$) ; 58,8 (C_2) ; 40,7 ($\text{C}_{1''}$) ; 39,1 (C_3) ; 24,2 ($\text{C}_{1''}$) ; 14,3 (C_2).

S.M. : 249(6) [P-55], 231(19), 203(42), 185(20), 167(47), 157(46), 129(24), 115(26), 91(100), 55(19), 41(25). $m(\text{C}_4\text{H}_7)=55$.

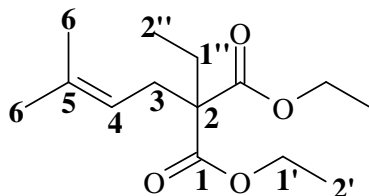
2-(2-Cyanoéthyl)-2-méthallylmalonate de diéthyle :



R.M.N. ^1H : 4,9 (s, H_5) ; 4,8 (s, H_5) ; 4,2 (q, $J=7,2$ Hz, $4\text{H}_{1'}$) ; 2,7 (s, 2H_3) ; 2,4 (~t, $2\text{H}_{2'}$) ; 2,2 (~t, $2\text{H}_{1'}$) ; 1,6 (s, $3\text{H}_{1''}$) ; 1,3 (t, $J=7,2$ Hz, 6H_2)

R.M.N. ^{13}C : 171,6 (C_1) ; 140,8 (C_4) ; 120,0 ($\text{C}_{3''}$) ; 117,3 (C_5) ; 62,3 ($2\text{C}_{1'}$) ; 56,1 (C_2) ; 41,5 (C_3) ; 29,0 ($\text{C}_{1''}$) ; 23,1 ($\text{C}_{1'}$) ; 14,1 ($\text{C}_{2'}$) ; 13,1 ($\text{C}_{2''}$).

2-Ethyl-2-prénylmalonate de diéthyle :

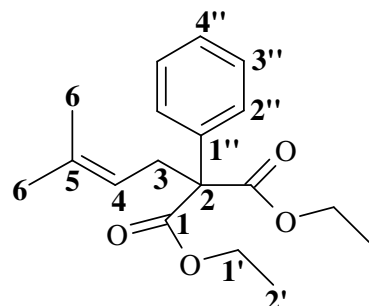


R.M.N. ^1H : 4,9 (t, $J=7,5$ Hz, H_4) ; 4,2 (q, $J=7,1$ Hz, $4\text{H}_{1'}$) ; 2,6 (d, $J=7,5$ Hz, 2H_3) ; 1,9 (q, $J=7,4$ Hz, $2\text{H}_{1''}$) ; 1,7 (s, 3H_6) ; 1,6 (s, 3H_6) ; 1,2 (t, $J=7,1$ Hz, 6H_2) ; 0,8 (t, $J=7,4$ Hz, $3\text{H}_{2''}$).

R.M.N. ^{13}C : 171,8 (2C_1) ; 135,2 (C_5) ; 118,0 (C_4) ; 61,1 ($2\text{C}_{1'}$) ; 58,2 (C_2) ; 30,5 (C_3) ; 26,1 ($\text{C}_{1''}$) ; 25,2 (C_6) ; 18,0 (C_6) ; 14,2 ($2\text{C}_{2'}$) ; 8,6 ($\text{C}_{2''}$).

S.M. : 256(2) [M^+], 227(8), 188(29), 182(32), 167(50), 143(28), 139(14), 135(13), 109(51), 99(21), 93(14), 81(13), 79(14), 69(100), 67(37), 55(35).

2-phényl-2-prénylmalonate de diéthyle :



R.M.N. ^1H : 7,4-7,2 (m, $5\text{H}_{2'',4''}$) ; 5,0 (t, $J=7,2$ Hz, H_4) ; 4,2 (q, $J=7,1$ Hz, $4\text{H}_{1'}$) ; 3,0 (d, $J=7,2$ Hz, 2H_3) ; 1,6 (s, 3H_6) ; 1,5 (s, 3H_6) ; 1,2 (t, $J=7,1$ Hz, 6H_2).

R.M.N. ^{13}C : 171,0 (2C_1) ; 137,4 ($\text{C}_{1''}$) ; 135,6 (C_5) ; 128,7 ($2\text{C}_{3''}$) ; 128,3 ($2\text{C}_{2''}$) ; 127,8 ($\text{C}_{4''}$) ; 118,8 (C_4) ; 63,0 (C_2) ; 61,8 ($2\text{C}_{1'}$) ; 34,9 (C_3) ; 26,3 (C_6) ; 18,2 (C_6) ; 14,4 ($2\text{C}_{2'}$).

S.M. : 304(0,4) [M^+], 236(15), 215(5), 190(100), 162(9), 157(14), 143(7), 128(7), 115(9), 105(12), 91(14), 77(17), 69(66), 53 (10).

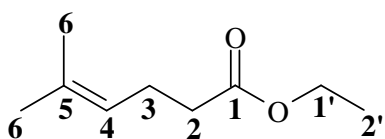
III.2. Décarboxyéthylation des diesters d'allyles substitués

La préparation des esters d'allyle substitués suivants est réalisée par décarboxyethylation dans le DMSO à reflux en présence de chlorure de lithium et d'eau.

Dans un ballon bicol contenant 80 ml de DMSO sont introduits le diester précédemment préparé (40 mmol), le chlorure de lithium (80 mmol) et l'eau (40 mmol). Le bicol est équipé d'un barreau aimanté et surmonté d'un réfrigérant relié à un bulleur à son extrémité. Le mélange réactionnel est porté au reflux du DMSO et l'avancement de la réaction est suivi en CG.

En fin de réaction, le brut réactionnel est refroidi par un bain d'eau froide puis hydrolysé par 100 ml d'acide chlorhydrique 1M saturée en NaCl avant extraction par de l'éther diéthylique (3x50 ml). Les phases étherées réunies sont lavées par de l'acide chlorhydrique 0,1 M afin d'éliminer les traces de DMSO puis séchées sur sulfate de magnésium et le solvant est évaporé à l'évaporateur rotatif. Le résidu obtenu est une huile marron contenant l'ester désiré qui est purifié par distillation à l'aide d'un four à boules.

5-Méthyl-4-hexénoate d'éthyle :

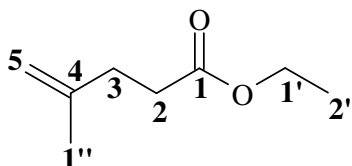


R.M.N. ^1H : 5,1-5,0 (m, H_4) ; 4,1 (q, $J=7,2$ Hz, $2\text{H}_{1'}$) ; 2,4-2,2 (m, 2H_2 & 2H_3) ; 1,7 (s, 3H_6) ; 1,6 (s, 3H_5) ; 1,2 (t, $J=7,2$ Hz).

R.M.N. ^{13}C : 173,5 (C_1) ; 133,0 (C_5) ; 122,5 (C_4) ; 60,3 ($\text{C}_{1'}$) ; 34,6 (C_2) ; 25,7 (C_6) ; 23,7 (C_3) ; 17,7 (C_6) ; 14,3 (C_2).

S.M. : 156(23) [M^+], 111(12), 85(53), 83(34), 82(96), 69(100), 55(34).

4-Méthyl-4-penténoate d'éthyle :

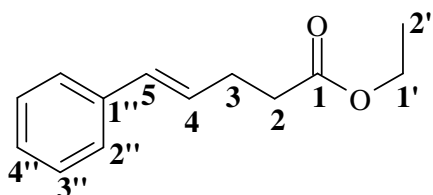


R.M.N. ^1H : 4,7 (s, H_5) ; 4,6 (s, H_5) ; 4,1 (q, $J=7,1$ Hz, $2\text{H}_{1'}$) ; 2,4-2,3 (m, 2H_2) ; 2,3-2,2 (m, 2H_3) ; 1,7 (s, $3\text{H}_{1''}$) ; 1,2 (t, $J=7,1$ Hz, 3H_2).

R.M.N. ^{13}C : 173,7 (C_1) ; 144,5 (C_4) ; 110,7 (C_5) ; 60,7 ($\text{C}_{1'}$) ; 33,1 (C_2 & C_3) ; 22,9 ($\text{C}_{1''}$) ; 14,6 (C_2).

S.M. : 142(13) [M^+], 114(2), 97(39), 96(35), 81(7), 69(100), 68(56), 55(35).

5-Phényl-4-penténoate d'éthyle :

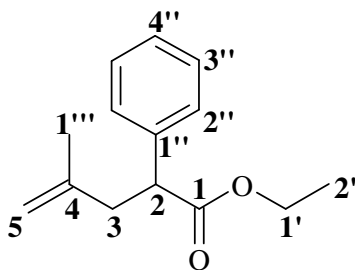


R.M.N. ^1H : 7,4-7,1 (m, $2\text{H}_{2''}$, $2\text{H}_{3''}$ et $\text{H}_{4''}$) ; 6,4 (d, $J=15,8$ Hz, H_5) ; 6,2 (dt, $J_d=15,8$ Hz, $J_t=6,4$ Hz, H_4) ; 4,1 (q, $J=7,2$ Hz, $2\text{H}_{1'}$) ; 2,6-2,4 (m, 2H_2 et 2H_3) ; 1,2 (t, $J=7,2$ Hz, 2H_2).

R.M.N. ^{13}C : 173,1 (C_1) ; 137,4 ($\text{C}_{1''}$) ; 130,9 (C_5) ; 128,5 ($\text{C}_{2''}$) ; 127,1 ($\text{C}_{4''}$) ; 126,1-126,0 ($\text{C}_{3''}$ et C_4) ; 60,5 ($\text{C}_{1'}$) ; 34,1 (C_2) ; 28,3 (C_3) ; 14,3 (C_2).

S.M. : 204(19) [M^+], 130(100), 117(57), 115(53), 91(27), 77(10), 65(9), 51(15), 42(18).

4-Méthyl-2-phényl-4-penténoate d'éthyle 95 :

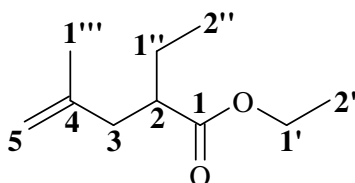


R.M.N. ^1H : 7,4-7,2 (m, $2\text{H}_{2''}$, $2\text{H}_{3''}$ et $\text{H}_{4''}$) ; 4,3 (s, H_5) ; 4,25 (s, H_5) ; 4,2 (q, $J=7,2$ Hz, $2\text{H}_{1'}$) ; 3,9 (dd, $J=9,2$ Hz, $J=6,3$ Hz, H_2) ; 2,9 (dd, $J=14,7$ Hz, $J=6,3$ Hz, H_3) ; 2,5 (dd, $J=14,7$ Hz, $J=9,2$ Hz, H_3) ; 1,8 (s, $3\text{H}_{1''}$) ; 1,3 (t, $J=7,2$ Hz, 3H_2).

R.M.N. ^{13}C : 173,6 (C_1) ; 142,7 (C_4) ; 139,0 ($\text{C}_{1''}$) ; 128,6 ($2\text{C}_{2''}$) ; 127,9 ($2\text{C}_{3''}$) ; 127,2 ($\text{C}_{4''}$) ; 112,1 (C_5) ; 60,7 ($\text{C}_{1'}$) ; 50,1 (C_5) ; 41,4 (C_3) ; 22,6 ($\text{C}_{1''}$) ; 14,1 (C_2).

S.M. : 218(0,5) [M^+], 175(1), 145(100), 129(21), 117(10), 107(10), 91(20), 77(11), 41(15).

2-Ethyl-4-méthyl-4-penténoate d'éthyle 99 :

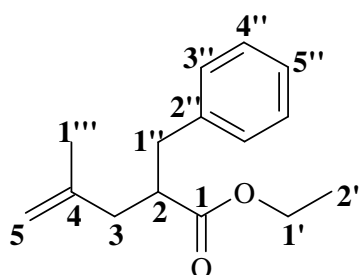


R.M.N. ^1H : 4,75 (s, H_5) ; 4,7 (s, H_5) ; 4,1 (q, $J=7,2$ Hz, $2\text{H}_{1'}$) ; 2,6-2,4 (m, H_2) ; 2,3 (dd, $J=14,0$ Hz, $J=8,8$ Hz, H_3) ; 2,1 (dd, $J=14,0$ Hz, $J=5,9$ Hz, H_3) ; 1,7 (s, $\text{H}_{1''}$) ; 1,7-1,5 ($2\text{H}_{1''}$) ; 1,2 (t, $J=7,2$ Hz, 3H_2) ; 0,9 (t, $J=7,4$ Hz, $3\text{H}_{2''}$).

R.M.N. ^{13}C : 175,9 (C_1) ; 143,1 (C_4) ; 111,9 (C_5) ; 60,1 ($\text{C}_{1'}$) ; 45,6 (C_2) ; 40,4 (C_3) ; 25,4 ($\text{C}_{1''}$) ; 22,3 ($\text{C}_{1''}$) ; 14,3 (C_2) ; 11,8 ($\text{C}_{2''}$).

S.M. : 170(2) [M^+], 155(2), 141(25), 125(9), 113(7), 97(55), 81(15), 69(13), 67(14), 55(100), 53(23), 43(31), 41(83).

4-Méthyl-2-benzyl-4-penténoate d'éthyle 100 :

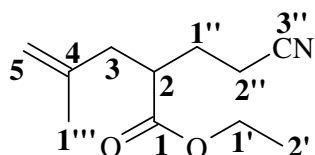


R.M.N. ^1H : 7,3-7,0 (m, $2\text{H}_{3''}$, $2\text{H}_{4''}$ et $\text{H}_{5''}$) ; 4,8-4,6 (m, 2H_5) ; 4,0 (q, $J=7,1$ Hz, 2H_1) ; 2,9-2,6 (m, $2\text{H}_{1''}$ et 1H_2) ; 2,4-2,0 (m, 2H_3) ; 1,7 (s, $3\text{H}_{1''}$) ; 1,1 (t, $J=7,1$ Hz, 3H_2).

R.M.N. ^{13}C : 175,3 (C_1) ; 142,9 (C_4) ; 139,4 ($\text{C}_{2''}$) ; 129,0 ($2\text{C}_{4''}$) ; 128,5 ($2\text{C}_{3''}$) ; 126,5 ($\text{C}_{5''}$) ; 60,3 ($\text{C}_{1'}$) ; 46,2 (C_2) ; 40,6 (C_3) ; 38,5 ($\text{C}_{1''}$) ; 22,4 ($\text{C}_{1''}$) ; 14,3 (C_2).

S.M. : 232(2) [M^+], 217(2), 187(14), 176(71), 148(32), 141(34), 131(76), 115(18), 91(100), 65(24), 55(24), 41(40).

2-(2-Cyanoéthyl)-4-méthyl-4-penténoate d'éthyle :



R.M.N. ^1H : 4,8 (s, H_5) ; 4,7 (s, H_5) ; 4,2 (q, $J=7,2$ Hz, 2H_1) ; 2,8-2,6 (m, $\text{H}_{2''}$) ; 2,5-2,3 (m, $\text{H}_{2''}$ et H_2) ; 2,2 (dd, $J=14,0$ Hz, $J=7,5$ Hz, H_3) ; 2,0-1,8 (m, $2\text{H}_{1''}$) ; 1,7 (s, $3\text{H}_{1''}$) ; 1,3 (t, $J=7,2$ Hz, 3H_2).

R.M.N. ^{13}C : 174,3 (C_1) ; 141,8 (C_2) ; 119,2 ($\text{C}_{3''}$) ; 113,3 (C_5) ; 60,9 ($\text{C}_{1'}$) ; 42,3 (C_2) ; 40,4 (C_3) ; 27,1 ($\text{C}_{1''}$) ; 22,0 ($\text{C}_{1''}$) ; 15,4 ($\text{C}_{2''}$) ; 14,3 (C_2).

S.M. : 195(0,3) [M^+], 150(23), 122(78), 95(33), 81(33), 67(19), 55(53), 41(100).

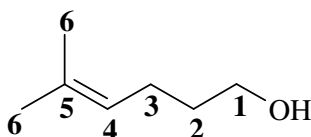
III.3. Réduction des esters précédents par l'hydrure d'aluminium et de lithium (LiAlH_4)

Les alcools insaturés ont été préparés par une réaction de réduction classique d'esters par l'hydrure d'aluminium et de lithium (LiAlH_4) dans le THF.

LiAlH_4 (30 mmol) est introduit sous flux d'azote dans un ballon bicol de type Schlenck préalablement taré puis 30 ml de THF anhydre sont ajoutés. Le ballon bicol est équipé d'un barreau aimanté et surmonté d'un réfrigérant relié à un bulleur à son extrémité. Le diester (20 mmol), en solution dans 10 ml de THF, est additionné goutte à goutte au mélange réactionnel contenant LiAlH_4 en suspension dans le THF. Le mélange est agité à température ambiante pendant une heure.

En fin de réaction, le brut réactionnel est refroidi par un bain d'eau froide et hydrolysé par addition lente d'eau puis d'acide chlorhydrique 1 M. L'ensemble est ensuite extrait par de l'éther diéthylique (3x30 ml), les phases organiques réunies sont lavées par de l'acide chlorhydrique 0,1 M (2x20 ml) puis séchées sur sulfate de magnésium. Après évaporation du solvant, l'alcool insaturé est obtenu sous forme d'une huile. Il est utilisé par la suite sans purification supplémentaire.

5-Méthyl-4-hexèn-1-ol 1c:

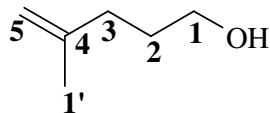


R.M.N. ^1H : 5,1 (tsept, $J_t=7,1$ Hz ; $J_{\text{sept}}=1,4$ Hz, H_4) ; 3,6 (t, $J=6,5$ Hz, 2H_1) ; 2,0 (~q, 2H_3) ; 1,7 (s, 3H_6) ; 1,7-1,5 (m, 2H_2) ; 1,6 (s, 3H_6).

R.M.N. ^{13}C : 132,6 (C_5) ; 124,3 (C_4) ; 63,1 (C_1) ; 33,2 (C_2) ; 26,1 (C_6) ; 24,8 (C_3) ; 18,0 (C_6).

S.M. : 114(12) [M^+], 96(19), 81(100), 69(44), 67(23), 55(49).

4-Méthyl-4-pentèn-1-ol **1d**:

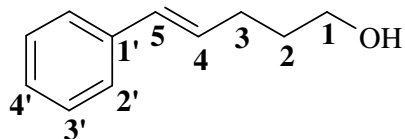


R.M.N. ^1H : 4,6 (~s, 2H₅) ; 3,6 (t, $J=6,5$ Hz, 2H₁) ; 2,0 (~t, 2H₃) ; 1,7 (s, 3H_{1'}) ; 1,7-1,5 (m, 2H₂)

R.M.N. ^{13}C : 145,6 (C₄) ; 110,3 (C₅) ; 62,7 (C₁) ; 34,2 (C₃) ; 30,6 (C₂) ; 22,4 (C_{1'}).

S.M. : 100(3) [M⁺], 85(34), 81(25), 72(46), 69(71), 67(100), 57(99), 56(99), 55(70).

5-Phényl-4-pentèn-1-ol **1e** :

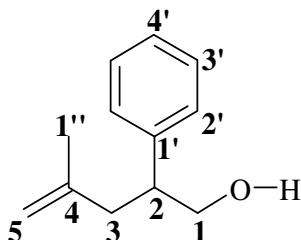


R.M.N. ^1H : 7,4-7,1 (m, 2H₂, 2H₃ et H_{4'}) ; 6,4 (d, $J=15,8$ Hz, H₅) ; 6,2 (dt, $J_d=15,8$ Hz, $J_t=6,6$ Hz, H₄) ; 3,7 (t, $J=6,5$ Hz, 2H₁) ; 2,3 (~q, 2H₃) ; 1,8 (~quint, 2H₂)

R.M.N. ^{13}C : 138,0 (C_{1'}) ; 130,8 (C₅) ; 130,5 (C_{4'}) ; 128,9 (2C_{3'}) ; 127,4 (C₄) ; 126,4 (2C_{2'}) ; 62,8 (C₁) ; 32,7 (C₂) ; 29,7 (C₃)

S.M. : 162(34) [M⁺], 143(24), 129(100), 117(44), 115(55), 91(47), 77(14), 63(11), 51(27), 43(24).

4-Méthyl-2-phényl-4-pentèn-1-ol **96** :

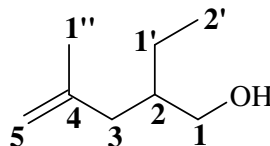


R.M.N. ^1H : 7,4-7,1 (m, H_{1'}, 2H₂, 2H₃ & H_{4'}) ; 4,7 (s, H₅) ; 4,65 (s, H₅) ; 3,7 (d, $J=4,3$ Hz, 2H₁) ; 3,0 (~q, H₂) ; 2,4 (dd, $J=14,0$ Hz, $J=7,1$ Hz, 1H₃) ; 2,3 (dd, $J=14,0$ Hz, $J=8,2$ Hz, 1H₃) ; 1,7 (s, 3H_{1''}).

R.M.N. ^{13}C : 143,4 (C₄) ; 142,2 (C_{1'}) ; 128,5 (2C_{2'}) ; 128,0 (2C_{3'}) ; 126,7 (C_{4'}) ; 112,4 (C₅) ; 67,2 (C₁) ; 46,3 (C₂) ; 40,7 (C₃) ; 22,4 (C_{1''}).

S.M. : 176(4) [M⁺], 161(21), 145(61), 131(40), 121(50), 117(25), 103(89), 91(100), 77(51), 51(22).

2-Ethyl-4-méthyl-4-pentèn-1-ol **101** :

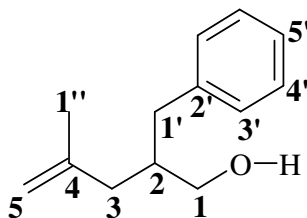


R.M.N. ^1H : 4,75 (s, H₅) ; 4,7 (s, H₅) ; 3,5 (d, $J=5,4$ Hz, 2H₁) ; 2,1-2,0 (m, 2H₃) ; 1,7 (s, 3H_{1''}) ; 1,7-1,5 (m, H₂) ; 1,5-1,2 (m, 2H_{1'}) ; 0,9 (t, $J=7,4$ Hz, 3H_{2'})

R.M.N. ^{13}C : 145,3 (C₄) ; 112,1 (C₅) ; 65,6 (C₁) ; 40,5 (C₃) ; 40,2 (C₂) ; 24,0 (C_{1'}) ; 22,6 (C_{1''}) ; 11,5 (C_{2'})

S.M. : 128(0,6) [M⁺], 113(17), 110(4), 97(21), 95(25), 81(23), 72(81), 67(24), 57(74), 55(100).

2-Benzyl-4-méthyl-4-pentèn-1-ol **102** :



R.M.N. ^1H : 7,3-7,1 (m, 5H_{3',5'}) ; 4,8 (s, H₅) ; 4,7 (s, H₅) ; 3,5 (d, $J=4,3$ Hz, 2H₁) ; 2,6 (d, $J=6,3$ Hz, 2H_{1'}) ; 2,2-1,9 (m, H₂ et 2H₃) ; 1,7 (s, 3H_{1''}).

R.M.N. ^{13}C : 144,6 (C₄) ; 140,7 (C_{2'}) ; 129,3 (2C_{3'}) ; 128,4 (2C_{4'}) ; 126,1 (C_{5'}) ; 112,3 (C₅) ; 65,0 (C₁) ; 40,4 (C_{1'}) ; 40,3 (C₃) ; 37,7 (C₂) ; 22,4 (C_{1''}).

S.M. : 172(4) [M⁺], 190(2), 175(23), 157(18), 134(35), 117(18), 104(15), 92(85), 91(100), 78(19), 77(13), 51(8).

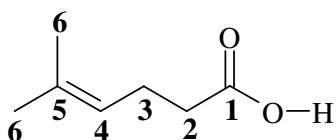
III.4. Synthèse d'acides insaturés par saponification des esters correspondants

Les acides insaturés suivants ont été préparés par saponification des esters correspondants dans l'éthanol.

Dans un ballon bicol équipé d'un barreau aimanté et surmonté d'un réfrigérant, des pastilles de soude (60 mmol) sont dissoutes dans 200 ml d'éthanol absolu. Le diester (40 mmol) est alors introduit dans le bicol et le mélange réactionnel est agité et chauffé à reflux pendant 5 heures.

En fin de réaction, l'éthanol est évaporé à l'évaporateur rotatif, le mélange ainsi obtenu est prudemment hydrolysé par de l'acide chlorhydrique 1 M jusqu'à pH acide. L'ensemble est ensuite extrait par de l'éther diéthylique (3x50 ml), les phases organiques réunies sont lavées par de l'eau saturée en NaCl (2x50 ml) puis séchées sur sulfate de magnésium. L'acide insaturé est obtenu sous forme de liquide ou de poudre après évaporation du solvant. Selon les cas, la purification est effectuée par distillation au four à boules ou par recristallisation dans l'hexane.

Acide 5-méthyl-4-hexénoïque **11b** :

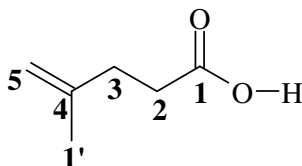


R.M.N. ^1H : 8,9 (~s, H_{COOH}) ; 5,1-5,0 (m, H_4) ; 2,4-2,2 (m, 2H_2 & 2H_3) ; 1,7 (s, H_6) ; 1,6 (s, H_5)

R.M.N. ^{13}C : 180,0 (C_1) ; 133,8 (C_5) ; 122,5 (C_4) ; 34,7 (C_2) ; 26,1 (C_6) ; 18,1 (C_3) ; 14,6 (C_5)

S.M. : 128(15) [M^+], 82(22), 69(100), 60(16), 55(27).

Acide 4-méthyl-4-penténoïque **11c** :

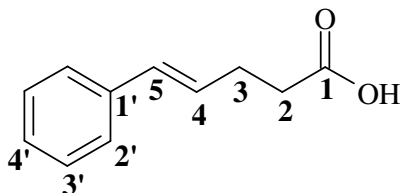


R.M.N. ^1H : 10,7 (~s, H_{COOH}) ; 4,7 (s, H_5) ; 4,6 (s, H_5) ; 2,5-2,4 (m, 2H_2) ; 2,3-2,2 (m, 2H_3) ; 1,7 (s, $3\text{H}_{1'}$)

R.M.N. ^{13}C : 180,1 (C_1) ; 143,9 (C_4) ; 110,6 (C_5) ; 32,6 & 32,3 (C_2 et C_3) ; 22,6 ($\text{C}_{1'}$)

S.M. : 114(12) [M^+], 99(11), 96(9), 69(100), 55(34).

Acide 5-phényl-4-penténoïque **11d** :

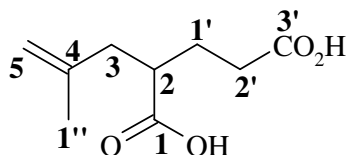


R.M.N. ^1H : 10,1 (H_{COOH}) ; 7,3-7,1 (m, $5\text{H}_{2'-4'}$) ; 6,4 (d, $J=15,8$ Hz, H_5) ; 6,1 (dt, $J_d=15,8$ Hz, $J_t=6,4$ Hz, H_4) ; 2,5-2,4 (m, 4H_{2-3})

R.M.N. ^{13}C : 179,4 (C_1) ; 137,7 ($\text{C}_{1'}$) ; 131,6 (C_5) ; 128,9 ($2\text{C}_{3'}$) ; 128,4 (C_4) ; 127,6 ($\text{C}_{4'}$) ; 126,5 ($2\text{C}_{2'}$) ; 34,2 (C_2) ; 28,3 (C_3)

S.M. : 176(55) [M^+], 129(24), 117(100), 115(60), 91(65), 77(31), 51(27).

Acide 2-méthallylpentanedioïque **11h** :

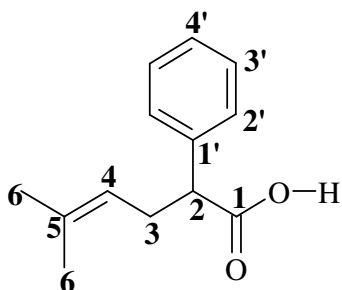


R.M.N. ^1H : 4,8 (s, H_5) ; 4,7 (s, H_5) ; 2,7 (quint, $J=7,2$ Hz, H_2) ; 2,5-2,4 (m, $2\text{H}_{2'}$ et H_3) ; 2,2 (dd, $J=14,2$ Hz, $J=7,2$ Hz, H_3) ; 1,9 (q, $J=7,2$ Hz, $2\text{H}_{1'}$) ; 1,7 (s, $3\text{H}_{1''}$)

R.M.N. ^{13}C : 182,3 (C_1) ; 180,0 ($\text{C}_{3'}$) ; 142,4 (C_4) ; 113,3 (C_5) ; 43,1 (C_2) ; 40,5 (C_3) ; 32,1 ($\text{C}_{2'}$) ; 26,5 ($\text{C}_{1'}$) ; 22,5 ($\text{C}_{1''}$)

S.M. : 168(23) [$\text{P}-18$], 150(10), 140(26), 126(15), 123(11), 113(6), 108(9), 95(100), 81(52), 67(45), 55(78), $m(\text{H}_2\text{O})=18$.

Acide 2-benzyl-4-méthyl-4-penténoïque **11t** :

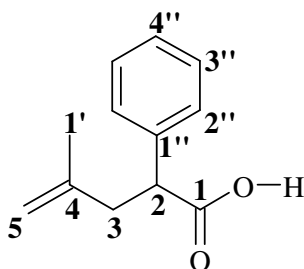


R.M.N. ^1H : 9,6 (s, H_{COOH}) ; 7,3-7,1 (m, $5\text{H}_{2'-4'}$) ; 5,0 (t, $J_t=7,2$ Hz, H_4) ; 3,5 (dd, $J_d=8,2$ Hz et $J_d=7,2$ Hz, H_2) ; 2,8-2,6 (m, 1H_3) ; 2,5-2,3 (m, 1H_3) ; 1,6 (s, 3H_6) ; 1,5 (s, 3H_6).

R.M.N. ^{13}C : 180,3 (C_1) ; 138,7 ($\text{C}_{1'}$) ; 134,8 (C_5) ; 129,0 ($2\text{C}_{2'}$) ; 128,5 ($2\text{C}_{3'}$) ; 127,9 ($\text{C}_{4'}$) ; 121,0 (C_4) ; 52,2 (C_2) ; 32,2 (C_3) ; 26,1 (C_6) ; 18,2 (C_6).

S.M. : 204(2) [M^+], 157(1), 136(42), 128(5), 118(11), 115(7), 103(4), 91(20), 77(13), 69(100), 53(7).

Acide 4-méthyl-2-phényl-4-penténoïque **105** :

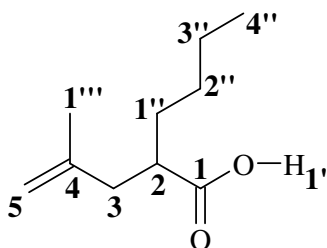


R.M.N. ^1H : 10,4 (~s, $\text{H}_{1'}$) ; 7,5-7,3 (m, $\text{H}_{1''}$, $2\text{H}_{2''}$, $2\text{H}_{3''}$ et $\text{H}_{4''}$) ; 4,85 (s, H_5) ; 4,8 (s, H_5) ; 3,9 (dd, $J=8,8$ Hz, $J=6,7$ Hz, H_2) ; 2,9 (dd, $J=14,7$ Hz, $J=8,8$ Hz, H_3) ; 2,5 (dd, $J=14,7$ Hz, $J=6,7$ Hz, H_3) ; 1,8 (s, $3\text{H}_{1'}$).

R.M.N. ^{13}C : 180,0 (C_1) ; 142,2 (C_4) ; 138,1 ($\text{C}_{1''}$) ; 128,7 ($2\text{C}_{2''}$) ; 128,0 ($2\text{C}_{3''}$) ; 127,5 ($\text{C}_{4''}$) ; 112,5 (C_5) ; 50,0 (C_2) ; 40,8 (C_3) ; 22,6 ($\text{C}_{1'}$).

S.M. : 190(6) [M^+], 172(3), 145(100), 135(28), 131(33), 107(33), 91(63), 79(62), 77(55), 55(26), 51(25).

Acide 2-butyl-4-méthyl-4-penténoïque **106** :

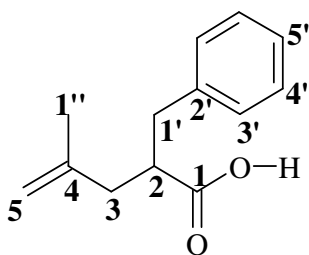


R.M.N. ^1H : 9,5 (~s, $\text{H}_{1'}$) ; 4,7 (s, H_5) ; 4,65 (s, H_5) ; 2,5-2,3 (m, H_2) ; 2,3 (dd, $J=13,9$ Hz, $J=8,4$ Hz, H_3) ; 2,1 (dd, $J=13,9$ Hz, $J=6,2$ Hz, H_3) ; 1,6 (s, $3\text{H}_{1''}$) ; 1,6-1,3 (m, $6\text{H}_{1''-3''}$) ; 0,9 (t, $J=7,4$ Hz, $3\text{H}_{4''}$).

R.M.N. ^{13}C : 182,6 (C_1) ; 143,1 (C_4) ; 112,7 (C_5) ; 45,8 (C_2) ; 40,4 (C_3) ; 25,4-25,0 ($\text{C}_{1''}$ et $\text{C}_{2''}$) ; 22,6 ($\text{C}_{1''}$) ; 21,8 ($\text{C}_{3''}$) ; 12,1 ($\text{C}_{4''}$).

S.M. : 170(3) [M^+], 155(5), 141(10), 125(47), 111(39), 105(17), 69(36), 67(18), 56(64), 55(100).

Acide 2-benzyl-4-méthyl-4-penténoïque **107** :



R.M.N. ^1H : 10,2 (s, H_{COOH}) ; 7,3-7,0 (m, $5\text{H}_{3'-5'}$) ; 4,8 (s, H_5) ; 4,7 (s, H_5) ; 3,0-2,7 (m, H_2 et $2\text{H}_{1'}$) ; 2,4 (dd, $J=14,1$ Hz, $J=7,0$ Hz, H_3) ; 2,2 (dd, $J=14,1$ Hz, $J=5,0$ Hz, H_3) ; 1,7 (s, $3\text{H}_{1'}$).

R.M.N. ^{13}C : 181,9 (C_1) ; 142,8 (C_4) ; 139,3 ($\text{C}_{2'}$) ; 129,3 ($2\text{C}_{4'}$) ; 128,9 ($2\text{C}_{3'}$) ; 126,9 ($\text{C}_{5'}$) ; 113,1 (C_5) ; 46,3 (C_2) ; 40,5 (C_3) ; 38,3 ($\text{C}_{1'}$) ; 22,6 ($\text{C}_{1'}$).

S.M. : 204(4) [M^+], 189(23), 148(92), 147(82), 131(15), 103(15), 92(33), 91(100), 77(22), 65(32), 55(16), 51(15).

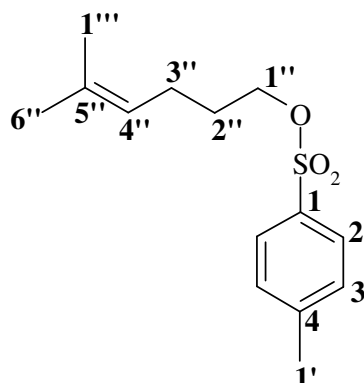
IV. Synthèse de thiols insaturés

IV.1. Tosylation des alcools

Les alcools tosylés ont été préparés selon une méthode classique de tosylation qui consiste à faire réagir l'alcool insaturé et le chlorure de l'acide *para*-toluenesulfonique, en présence de triéthylamine et de 2,2-diméthylaminopyridine (DMAP) dans le dichlorométhane.

Dans un ballon de type Schlenck bicol, l'alcool insaturé (10 mmol) est mis en solution dans 50 ml de dichlorométhane anhydre. La DMAP (0,1 mmol) et la triéthylamine (20 mmol) sont ajoutées à cette solution sous flux d'azote sortant. Le bicol est ensuite connecté à un réfrigérant relié à un bulleur à son extrémité et le mélange réactionnel est refroidi par un bain de glace à 0 °C. Le chlorure de l'acide *para*-toluenesulfonique (12 mmol) est additionné par petites fractions sous flux d'azote sortant puis l'ensemble est agité à température ambiante pendant 14 h.

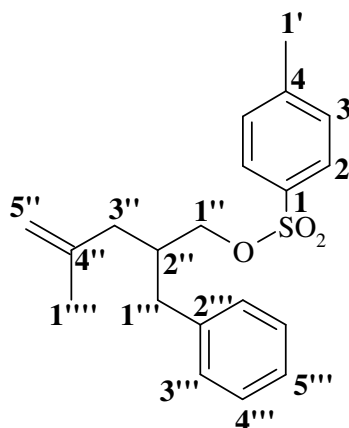
En fin de réaction, le brut réactionnel est hydrolysé par 50 ml d'acide chlorhydrique 1 M puis la phase aqueuse est extraite au dichlorométhane (2×30 ml). Les phases organiques réunies sont ensuite lavées par de l'acide chlorhydrique 0,1 M (2×30 ml) puis sont séchées sur sulfate de magnésium et le solvant est évaporé à l'évaporateur rotatif. Les tosylates ainsi obtenus sont utilisés dans l'étape suivante sans purification.

para-Toluènesulfonate de 5-méthyl-4-hexényle :

R.M.N. ^1H : 7,8 (d, $J=8,2$ Hz, 2H_2) ; 7,3 (d, $J=8,2$ Hz, 2H_3) ; 4,9 (t, $J=6,9$ Hz, $\text{H}_{4''}$) ; 4,0 (t, $J=6,4$ Hz, $2\text{H}_{1''}$) ; 2,4 (s, $3\text{H}_{1'}$) ; 2,0-1,7 (m, $2\text{H}_{3''}$) ; 1,7-1,4 (m, $2\text{H}_{2''}$) ; 1,6 (s, $3\text{H}_{6''}$) ; 1,5 (s, $3\text{H}_{1''}$).

R.M.N. ^{13}C : 144,8 (C_4) ; 135,0 (C_1) ; 133,0 (C_5) ; 130,1 (2C_3) ; 128,1 (2C_2) ; 123,1 ($\text{C}_{4''}$) ; 70,7 ($\text{C}_{1''}$) ; 30,0 ($\text{C}_{2''}$) ; 26,0 ($\text{C}_{6''}$) ; 23,9 ($\text{C}_{1'}$) ; 21,2 ($\text{C}_{3''}$) ; 19,0 ($\text{C}_{1''}$).

S.M. : 173(0,5) [P-109], 155(3), 110(44), 95(100), 91(33), 81(16), 68(49), 65(21), 55(23). $m(\text{C}_7\text{H}_{11})=95$.

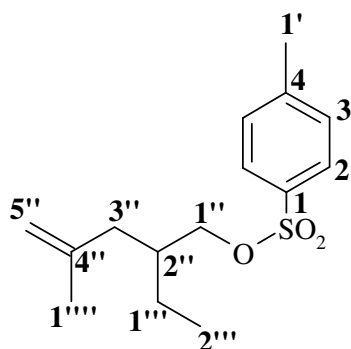
para-Toluènesulfonate de 2-benzyl-4-méthyl-4-pentényle :

R.M.N. ^1H : 7,8 (d, $J=8,2$ Hz, 2H_2) ; 7,4 (d, $J=8,2$ Hz, 2H_3) ; 7,2-7,0 (m, $5\text{H}_{3''-5''}$) ; 4,7 (s, $\text{H}_{5''}$) ; 4,6 (s, $\text{H}_{5''}$) ; 3,9 (~d, $2\text{H}_{1''}$) ; 2,6 (~d, $2\text{H}_{1''}$) ; 2,4 (s, $3\text{H}_{1'}$) ; 2,1-1,9 (m, $\text{H}_{2''}$ et $2\text{H}_{3''}$) ; 1,6 (s, $3\text{H}_{1''}$).

R.M.N. ^{13}C : 145,1 (C_4) ; 142,8 ($\text{C}_{4''}$) ; 139,7 ($\text{C}_{2''}$) ; 133,4 (C_1) ; 130,2 (2C_3) ; 129,5 (2C_2) ; 128,8 ($2\text{C}_{3''}$) ; 128,4 ($2\text{C}_{4''}$) ; 126,6 ($\text{C}_{5''}$) ; 113,4 ($\text{C}_{5''}$) ; 71,8 ($\text{C}_{1''}$) ; 39,6 ($\text{C}_{3''}$) ; 38,1 ($\text{C}_{1''}$) ; 37,2 ($\text{C}_{2''}$) ; 22,5 ($\text{C}_{1'}$) ; 22,0 ($\text{C}_{1''}$).

S.M. : 173(6) [P-171], 172(19), 157(19), 143(7), 133(33), 129(16), 117(53), 104(33), 91(100), 81(27), 79(9), 77(6), 65(17), 55(6). $m(\text{C}_{13}\text{H}_{15})=171$.

para-Toluènesulfonate de 2-éthyl-4-méthyl-4-pentényle :

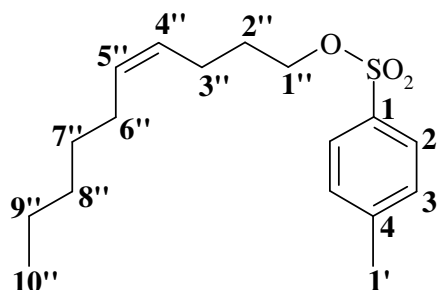


R.M.N. ^1H : 7,8 (d, $J=8,2$ Hz, 2H_2) ; 7,4 (d, $J=8,2$ Hz, 2H_3) ; 4,6 (s, $\text{H}_{5''}$) ; 4,5 (s, $\text{H}_{5''}$) ; 3,9 (dd, $J=9,5$ Hz, $J=4,8$ Hz, $\text{H}_{1''}$) ; 3,8 (dd, $J=9,5$ Hz, $J=5,4$ Hz, $\text{H}_{1''}$) ; 2,4 (s, $3\text{H}_{1'}$) ; 1,9 (d, $J=8,4$ Hz, $2\text{H}_{3''}$) ; 1,8-1,6 (m, $\text{H}_{2''}$) ; 1,6 (s, $3\text{H}_{1''}$) ; 1,3 (~quint, $2\text{H}_{1''}$) ; 0,8 (t, $J=7,3$ Hz, $3\text{H}_{2''}$).

R.M.N. ^{13}C : 145,0 ($\text{C}_{4''}$) ; 143,2 (C_4) ; 133,4 (C_1) ; 130,2 (2C_3) ; 128,3 (2C_2) ; 113,0 ($\text{C}_{5''}$) ; 72,4 ($\text{C}_{1''}$) ; 39,5 ($\text{C}_{3''}$) ; 37,3 ($\text{C}_{2''}$) ; 23,7 ($\text{C}_{1'}$) ; 22,5 ($\text{C}_{1''}$) ; 22,0 ($\text{C}_{1''}$) ; 11,2 ($\text{C}_{2''}$).

S.M. : 173(6) [P-109], 155(22), 139(2), 110(79), 95(100), 91(76), 81(50), 79(9), 77(6), 68(58), 55(47). $m(\text{C}_8\text{H}_{13})=109$.

para-Toluènesulfonate de (Z)-4-décényle :

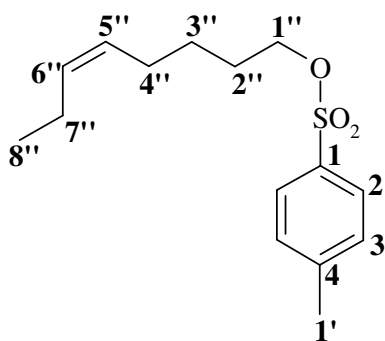


R.M.N. ^1H : 7,8 (d, $J=8,2$ Hz, 2H_2) ; 7,4 (d, $J=8,2$ Hz, 2H_3) ; 5,5-5,1 (m, $\text{H}_{4''}$ et $\text{H}_{5''}$) ; 4,0 (t, $J=6,4$ Hz, $2\text{H}_{1''}$) ; 2,4 (s, $3\text{H}_{1'}$) ; 2,2-1,9 (m, $2\text{H}_{3''}$ et $2\text{H}_{6''}$) ; 1,7 (~quint, $2\text{H}_{2''}$) ; 1,4-1,2 (m, $6\text{H}_{7''-9''}$) ; 0,9 (~t, $3\text{H}_{10''}$).

R.M.N. ^{13}C : 145,0 (C_4) ; 133,6 (C_1) ; 132,1 ($\text{C}_{5''}$) ; 130,2 (2C_3) ; 128,3 (2C_2) ; 127,7 ($\text{C}_{4''}$) ; 70,5 ($\text{C}_{1''}$) ; 31,9 ($\text{C}_{8''}$) ; 29,7 ($\text{C}_{7''}$) ; 29,3 ($\text{C}_{2''}$) ; 28,6 ($\text{C}_{6''}$) ; 23,4 ($\text{C}_{1'}$) ; 22,9 ($\text{C}_{6''}$) ; 22,0 ($\text{C}_{9''}$) ; 14,4 ($\text{C}_{10''}$).

S.M. : 173(3) [P-137], 155(9), 139(14), 138(53), 110(31), 96(43), 95(39), 91(71), 82(61), 81(87), 79(21), 77(8), 68(100), 67(74), 65(26), 55(39), 54(52). $m(\text{C}_{10}\text{H}_{17})=137$.

para-Toluènesulfonate de (Z)-5-octényle :

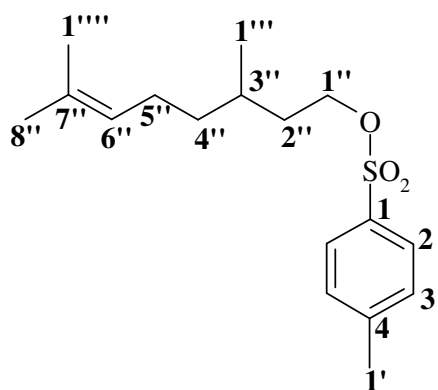


R.M.N. ^1H : 7,8 (d, $J=8,3$ Hz, 2H_2) ; 7,3 (d, $J=8,3$ Hz, 2H_3) ; 5,4-5,1 (m, $\text{H}_{5''}$ et $\text{H}_{6''}$) ; 4,0 (t, $J=6,4$ Hz, $2\text{H}_{1''}$) ; 2,4 (s, $3\text{H}_{1'}$) ; 2,1-1,9 (m, $2\text{H}_{4''}$ et $2\text{H}_{7''}$) ; 1,6 (~quint, $2\text{H}_{2''}$) ; 1,3 (~quint, $2\text{H}_{3''}$) ; 0,9 (t, $J=7,5$ Hz, $3\text{H}_{8''}$).

R.M.N. ^{13}C : 145,0 (C_4) ; 133,6 (C_1) ; 132,8 ($\text{C}_{5''}$) ; 130,2 (2C_3) ; 128,4 ($\text{C}_{6''}$) ; 128,3 (2C_2) ; 70,9 ($\text{C}_{1''}$) ; 28,7-26,6-25,7-22,0-20,9 ($4\text{C}_{1''-4''}$ et $\text{C}_{7''}$) ; 14,7 ($\text{C}_{8''}$).

S.M. : 173(3) [P-109], 155(8), 139(2), 110(63), 95(22), 91(65), 82(100), 81(65), 79(11), 77(7), 68(66), 67(96), 65(26), 55(27). $m(\text{C}_8\text{H}_{13})=109$.

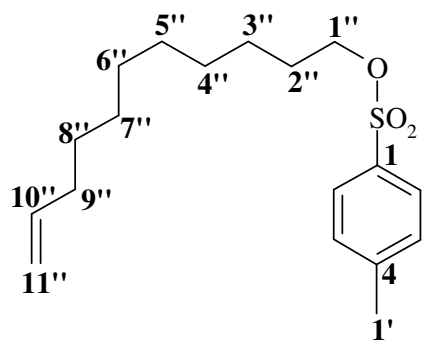
para-Toluènesulfonate de citronellyle :



R.M.N. ^1H : 7,8 (d, $J=8,2$ Hz, 2H_2) ; 7,4 (d, $J=8,2$ Hz, 2H_3) ; 5,0 (t, $J=7,1$ Hz, $\text{H}_{6''}$) ; 4,0 (t, $J=6,8$ Hz, $2\text{H}_{1''}$) ; 2,4 (s, $3\text{H}_{1'}$) ; 2,0-1,8 (m, $2\text{H}_{5''}$) ; 1,6-1,0 (m, $5\text{H}_{2''-4''}$) ; 1,6 (s, $3\text{H}_{8''}$) ; 1,5 (s, $3\text{H}_{1''}$) ; 0,9 (d, $J=6,3$ Hz, $3\text{H}_{1''}$).

R.M.N. ^{13}C : 144,3 (C_4) ; 138,2 (C_1) ; 131,4 ($\text{C}_{7''}$) ; 130,6 (2C_3) ; 129,6 (2C_2) ; 127,0 ($\text{C}_{6''}$) ; 67,9 ($\text{C}_{1''}$) ; 38,0 ($\text{C}_{4''}$) ; 36,4 ($\text{C}_{2''}$) ; 29,3 ($\text{C}_{3''}$) ; 26,0 et 19,6 ($\text{C}_{8''}$ et $\text{C}_{1''}$) ; 24,4 ($\text{C}_{5''}$) ; 24,3 ($\text{C}_{1'}$) ; 21,1 ($\text{C}_{1''}$).

S.M. : 173(3) [P-137], 155(3), 138(13), 123(16), 109(14), 95(51), 91(47), 82(86), 81(100), 69(74), 68(56), 67(59), 55(45). $m(\text{C}_{10}\text{H}_{17})=137$.

para-Toluènesulfonate de 10-undécényle :

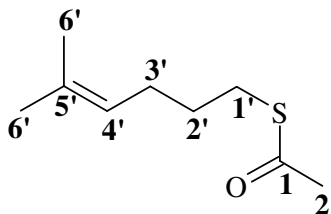
R.M.N. ^1H : 7,8 (d, $J=8,2$ Hz, 2H_2) ; 7,3 (d, $J=8,2$ Hz, 2H_3) ; 5,8 (ddt, $J_d=17,0$ Hz, $J_d=10,2$ Hz, $J_t = 6,7$ Hz, $\text{H}_{10''}$) ; 5,0 (d, $J=17,0$ Hz, $1\text{H}_{11''}$) ; 4,9 (d, $J=10,2$ Hz, $\text{H}_{11''}$) ; 4,0 (t, $J=6,5$ Hz, $2\text{H}_{1''}$) ; 2,4 (s, $3\text{H}_{1'}$) ; 2,0 (~q, $2\text{H}_{9''}$) ; 1,6 (~quint, $2\text{H}_{2''}$) ; 1,4-1,0 (m, $12\text{H}_{3'',4'',5'',6'',7'',8''}$).
R.M.N. ^{13}C : 144,7 (C_4) ; 139,2 ($\text{C}_{10''}$) ; 133,3 (C_1) ; 129,9 (2C_3) ; 128,0 (2C_2) ; 114,2 ($\text{C}_{11''}$) ; 70,8 ($\text{C}_{1''}$) ; 43,6 ($\text{C}_{9''}$) ; 29,4-29,2-29,0-28,9-25,4-21,7 ($7\text{C}_{2'',3'',4'',5'',6'',7''}$).
S.M. : 173(9) [P-151], 155(5), 152(9), 138(1), 124(3), 110(11), 96(31), 95(26), 91(62), 82(75), 81(56), 69(52), 68(100), 67(76), 55(85), 54(89). $m(\text{C}_{11}\text{H}_{19})=151$.

IV.2. Thioacylation des tosylates

Les thioacétates suivants ont été synthétisés à partir des tosylates d'alcools précédemment préparés en présence de carbonate de potassium et d'acide thioacétique dans le DMF.

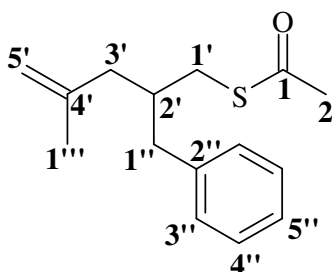
Le carbonate de potassium (20 mmol) est introduit dans un ballon de type Schlenk bicol qui est ensuite purgé trois fois avec de l'azote (vide/azote). Sous flux d'azote sortant sont ajoutés 30 ml de DMF distillé et l'acide thioacétique (12 mmol) et le bicol est surmonté d'un réfrigérant relié à un bulleur. Le mélange réactionnel est agité pendant 30 minutes à 60 °C puis une solution de tosylate d'alcool (10 mmol) dans 5 mL de DMF est additionnée goutte à goutte à 60 °C à l'aide d'une ampoule à brome.

La réaction terminée, le brut réactionnel est hydrolysé par de l'acide chlorhydrique 1 M jusqu'à pH acide avant d'extraire à l'éther diéthylique (3x30 ml). Les phases organiques réunies sont ensuite lavées par de l'acide chlorhydrique 0,1 M (2x30 ml) pour éliminer le DMF résiduel et par de la soude 1 M (2x30 ml) pour enlever toutes traces d'acide thioacétique. La phase étherée est alors séchée sur sulfate de magnésium avant d'évaporer le solvant à l'évaporateur rotatif. Les thioacétates obtenus sont purifiés par chromatographie sur gel de silice en éluant par de l'hexane et de l'acétate d'éthyle (95/5).

Thioacétate de 5-méthyl-4-hexényle :

R.M.N. ^1H : 5,0 (t, $J=7,1$ Hz, $\text{H}_{4'}$) ; 3,0 (t, $J=7,2$ Hz, $\text{H}_{1'}$) ; 2,2 (s, 3H_2) ; 2,0 (~q, $2\text{H}_{3'}$) ; 1,6 (s, 3H_6) ; 1,5 (s, $3\text{H}_{6'}$) ; 1,6-1,4 (m, 2H_2).
R.M.N. ^{13}C : 196,3 (C_1) ; 132,6 (C_5) ; 123,8 (C_4) ; 31,1 (C_2) ; 28,8-26,1-25,9 (C_6 , C_3 et C_2) ; 18,0 (C_6).
S.M. : 172(3) [M^+], 129(100), 96(29), 95(13), 87(28), 81(95), 69(33), 67(10), 61(10), 55(41), 53(31), 43(64).

Thioacétate de 2-benzyl-4-méthyl-4-pentényle :

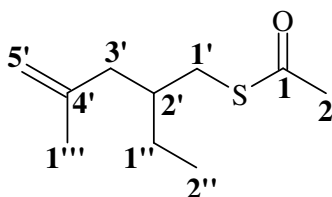


R.M.N. ^1H : 7,4-7,1 (m, $5\text{H}_{3'',5''}$) ; 4,8 (s, $\text{H}_{5'}$) ; 4,7 (s, $\text{H}_{5'}$) ; 2,9 (dd, $J=13,4$ Hz, $J=4,7$ Hz, $1\text{H}_{1'}$) ; 2,8 (dd, $J=13,4$ Hz, $J=5,3$ Hz, $1\text{H}_{1'}$) ; 2,6 (d, $J=6,3$ Hz, $2\text{H}_{1''}$) ; 2,3 (s, 3H_2) ; 2,2-2,0 (m, $3\text{H}_{2',3'}$) ; 1,7 (s, $3\text{H}_{1''}$).

R.M.N. ^{13}C : 196,0 (C_1) ; 143,7 ($\text{C}_{4'}$) ; 140,4 ($\text{C}_{2''}$) ; 129,6 ($2\text{C}_{3''}$) ; 128,7 ($2\text{C}_{4''}$) ; 126,5 ($\text{C}_{5''}$) ; 113,2 ($\text{C}_{5''}$) ; 42,3 ($\text{C}_{3'}$) ; 39,9 ($\text{C}_{1'}$) ; 38,2 ($\text{C}_{1''}$) ; 33,1 ($\text{C}_{2'}$) ; 31,1 (C_2) ; 22,5 ($\text{C}_{1''}$).

S.M. : 248(0,3) [M^+], 206(12), 205(78), 171(17), 143(11), 129(26), 117(69), 115(32), 91(100), 81(17), 65(16), 43(46).

Thioacétate de 2-éthyl-4-méthyl-4-pentényle* :



R.M.N. ^1H : 4,8 (s, $\text{H}_{5'}$) ; 4,7 (s, $\text{H}_{5'}$) ; 3,0 (dd, $J=13,4$ Hz, $J=5,6$ Hz, $1\text{H}_{1'}$) ; 2,8 (dd, $J=13,4$ Hz, $J=6,2$ Hz, $1\text{H}_{1'}$) ; 2,3 (s, 3H_2) ; 2,0-1,9 (m, $2\text{H}_{3'}$) ; 1,7 (s, $3\text{H}_{1''}$) ; 1,8-1,6 (m, $\text{H}_{2'}$) ; 1,3 (~quint, $2\text{H}_{1''}$) ; 0,9 (t, $J=7,4$ Hz, $3\text{H}_{2''}$).

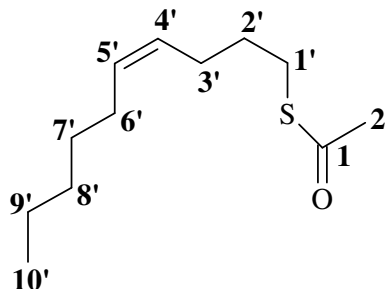
R.M.N. ^{13}C : 196,4 (C_1) ; 144,1 ($\text{C}_{4'}$) ; 112,8 ($\text{C}_{5'}$) ; 42,4 ($\text{C}_{3'}$) ; 37,5 ($\text{C}_{1'}$) ; 33,0 ($\text{C}_{2'}$) ; 31,1 (C_2) ; 25,9 ($\text{C}_{1''}$) ; 22,5 ($\text{C}_{1''}$) ; 11,3 ($\text{C}_{2''}$).

S.M. : 143(75) [$\text{P}-43$], 110(12), 101(13), 97(12), 88(11), 81(12), 67(13), 55(48), 43(100), $m(\text{CH}_3\text{CO})=43$.

A.E. : % calculé : C (64,46%), H (9,74%), S (17,21%)

% obtenu : C (64,06%), H (9,74%), S (17,43%)

Thioacétate de (Z)-4-décényle :

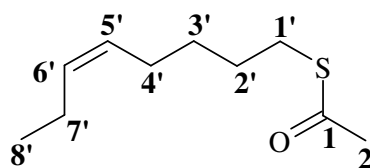


R.M.N. ^1H : 5,5-5,2 (m, H_4 et H_5) ; 2,9 (t, $J=7,2$ Hz, $2\text{H}_{1'}$) ; 2,3 (s, 3H_2) ; 2,1-1,9 (m, 2H_3 et 2H_6) ; 1,6 (~quint, 2H_2) ; 1,4-1,2 (m, 6H_{7-9}) ; 0,9 (~t, 3H_{10}).

R.M.N. ^{13}C : 196,3 (C_1) ; 131,6 ($\text{C}_{5'}$) ; 128,4 ($\text{C}_{4'}$) ; 31,9 ($\text{C}_{1'}$) ; 31,0-29,9-29,7-29,1-27,6-26,7 (C_2 , $2\text{C}_{2'-3'}$, $3\text{C}_{6'-8'}$) ; 23,0 (C_9) ; 14,5 (C_{10}).

S.M. : 214(0,5) [M^+], 172(12), 171(92), 101(16), 95(15), 81(26), 87(89), 67(29), 55(27), 43(100).

Thioacétate de (Z)-5-octényle :

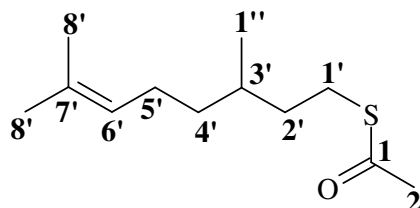


R.M.N. ^1H : 5,4-5,2 (m, H_5 et H_6) ; 2,9 (t, $J=7,2$ Hz, $2\text{H}_{1'}$) ; 2,3 (s, 3H_2) ; 2,0 (~quint, 2H_4 et 2H_7) ; 1,6-1,3 (m, $4\text{H}_{2'-3'}$) ; 0,9 (t, $J=7,5$ Hz, 3H_8).

R.M.N. ^{13}C : 196,1 (C_1) ; 132,2 ($\text{C}_{5'}$) ; 128,6 ($\text{C}_{6'}$) ; 30,7 ($\text{C}_{1'}$) ; 29,2-29,1-28,9-26,6 (C_2 et $3\text{C}_{2'-4'}$) ; 20,6 (C_7) ; 14,5 (C_8).

S.M. : 186(1) [M^+], 145(5), 144(10), 143(100), 109(13), 101(22), 95(5), 87(51), 81(12), 67(44), 55(19), 43(88).

Thioacétate de citronellyle :

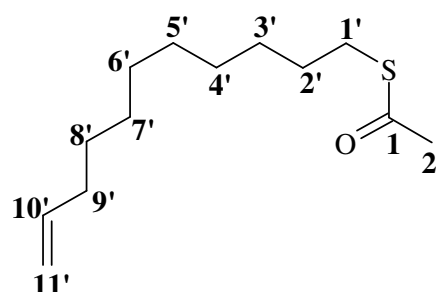


R.M.N. ^1H : 5,3 (t, $J=7,1$ Hz, $\text{H}_{6'}$) ; 2,9 (dd, $J=13,3$ Hz, $J=5,9$ Hz, $\text{H}_{1'}$) ; 2,8 (dd, $J=13,3$ Hz, $J=6,5$ Hz, $\text{H}_{1'}$) ; 2,3 (s, 3H_2) ; 2,1-1,9 (m, 2H_5) ; 1,7 (s, 3H_8) ; 1,6 (s, 3H_8) ; 1,5-1,1 (m, $5\text{H}_{2'-4'}$) ; 0,9 (d, $J=6,2$ Hz).

R.M.N. ^{13}C : 196,4 (C_1) ; 131,7 ($\text{C}_{7'}$) ; 125,0 ($\text{C}_{6'}$) ; 37,0 ($\text{C}_{4'}$) ; 36,9 ($\text{C}_{2'}$) ; 32,4 ($\text{C}_{3'}$) ; 31,0 (C_2) ; 27,4 ($\text{C}_{1'}$) ; 26,1 (C_8) ; 25,8 ($\text{C}_{5'}$) ; 19,5 ($\text{C}_{1''}$) ; 18,0 (C_8).

S.M. : 214(4) [M^+], 171 (44), 115 (48), 101 (22), 95 (24), 82 (20), 81 (32), 70 (14), 69 (100), 68 (21), 67 (27), 56 (11), 55 (56), 54 (12), 53 (23).

Thioacétate de 10-undécényle :



R.M.N. 1H : 5,8 (ddt, $J_d=17,0$ Hz, $J_d=10,2$ Hz, $J_t = 6,7$ Hz, $H_{10'}$) ; 5,0-4,8 (m, $2H_{11'}$) ; 2,9 (t, $J=7,1$ Hz, $2H_{1'}$) ; 2,3 (s, $3H_2$) ; 2,1-2,0 (m, $2H_{9'}$) ; 1,7-1,2 (m, $14H_{2'-8'}$).

R.M.N. ^{13}C : 196,1 (C_1) ; 139,3 ($C_{10'}$) ; 114,3 ($C_{11'}$) ; 33,9 ($C_{1'}$) ; 30,8 (C_2) ; 29,6-29,5-29,3-29,2-29,0-28,9 ($8C_{2'-9'}$).

S.M. : 228(0,5) [M^+], 185(18), 101(5), 87(7), 69(6), 67(6), 55(16), 43(100).

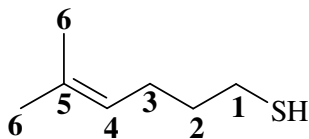
IV.3. Synthèse de thiols insaturés par réduction des thioacétates

La réduction par l'hydruure d'aluminium et de lithium ($LiAlH_4$) des thioacétates précédemment préparés conduit à la synthèse des thiols insaturés correspondants.

$LiAlH_4$ (10 mmol) est introduit sous flux d'azote dans un ballon bicol de type Schlenk préalablement taré puis 20 ml de THF anhydre sont ajoutés. Le ballon bicol est équipé d'un barreau aimanté et surmonté d'un réfrigérant relié à un bulleur à son extrémité. Le thioacétates d'alkényles (10 mmol), en solution dans 5 ml de THF, est additionné avec précaution goutte à goutte au mélange réactionnel contenant $LiAlH_4$ en suspension dans le THF. La réduction du thioacétate en thiol est instantanée, elle peut être visualisée par le dégagement gazeux de dihydrogène au niveau du bulleur.

La réaction terminée, le brut réactionnel est refroidi par un bain d'eau froide et hydrolysé par addition lente d'eau puis d'acide chlorhydrique 1 M. L'ensemble est ensuite extrait par de l'éther diéthylique (3x25 ml), les phases organiques réunies sont lavées par de l'acide chlorhydrique 0,1 M (2x25 ml) puis séchées sur sulfate de magnésium. Le solvant est évaporé à l'évaporateur rotatif afin d'obtenir le thiol insaturé sous la forme d'un liquide jaune.

5-Méthyl-4-hexènethiol **21a** :

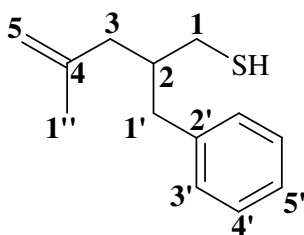


R.M.N. 1H : 5,1 (tsept, $J=7,2$ Hz, $J=1,3$ Hz, H_4) ; 2,6 (~q, $2H_1$) ; 2,1 (~q, $2H_3$) ; 1,7 (s, $3H_6$) ; 1,6 (s, $3H_5$) ; 1,5 (~quint, $2H_2$) ; 1,3 (t, $J=7,6$ Hz, H_{SH}).

R.M.N. ^{13}C : 132,6 (C_5) ; 123,9 (C_4) ; 26,4-26,0 (C_2 , C_3 et $1C_6$) ; 24,6 (C_1) ; 19,2 ($1C_6$).

S.M. : 130(6) [M^+], 87(66), 81(100), 69(56), 67(28), 61(13), 41(34).

2-Benzyl-4-méthyl-4-pentènethiol **21b** :

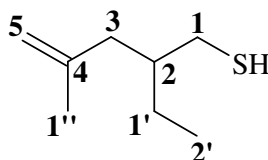


R.M.N. ^1H : 7,3-7,0 (m, $5\text{H}_{3',5'}$) ; 4,8 (s, H_5) ; 4,7 (s, H_5) ; 2,6 (d, $J=7,3$ Hz, $2\text{H}_{1'}$) ; 2,5-2,3 (m, 2H_1) ; 2,2-1,9 (m, 3H_{2-3}) ; 1,6 (s, $3\text{H}_{1''}$) ; 1,1 (t, $J=8,5$ Hz, $\text{H}_{(\text{SH})}$).

R.M.N. ^{13}C : 143,9 (C_4) ; 140,7 ($\text{C}_{2'}$) ; 129,6 ($2\text{C}_{3'}$) ; 128,8 ($2\text{C}_{4'}$) ; 126,4 ($\text{C}_{5'}$) ; 113,0 (C_5) ; 41,5 (C_3) ; 40,1 ($\text{C}_{1'}$) ; 38,9 (C_2) ; 27,9 (C_1) ; 22,6 ($\text{C}_{1''}$).

S.M. : 206(6) [M^+], 150(19), 117(100), 115(40), 91(58), 81(22), 65(12), 55(5), 39(9).

2-Ethyl-4-méthyl-4-pentènethiol* **21c** :



R.M.N. ^1H : 4,8 (s, H_5) ; 4,7 (s, H_5) ; 2,6 (ddd, $J=13,5$ Hz, $J=8,5$ Hz, $J=5,0$ Hz, H_1) ; 2,5 (ddd, $J=13,5$ Hz, $J=8,2$ Hz, $J=5,3$ Hz, H_1) ; 2,1 (dd, $J=13,8$ Hz, $J=8,2$ Hz, H_3) ; 2,0 (dd, $J=13,8$ Hz, $J=6,4$ Hz, H_3) ; 1,7 (s, $\text{H}_{1''}$) ; 1,7-1,5 (m, H_2) ; 1,5-1,3 (m, $2\text{H}_{1'}$) ; 1,2 (t, $J=8,3$ Hz, $\text{H}_{(\text{SH})}$) ; 0,9 (t, $J=7,3$ Hz, H_2).

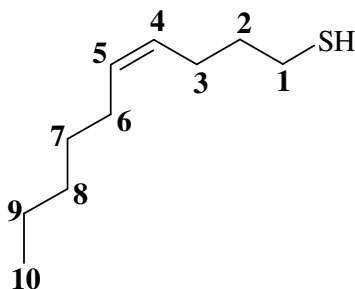
R.M.N. ^{13}C : 144,3 (C_4) ; 112,6 (C_5) ; 41,5 (C_3) ; 39,6 (C_2) ; 28,0 (C_1) ; 25,0 ($\text{C}_{1'}$) ; 22,6 ($\text{C}_{1''}$) ; 11,3 (C_2).

S.M. : 144(3) [M^+], 129(40), 115(13), 97(40), 95(13), 88(30), 81(14), 69(14), 55(100), 47(26), 41(24).

A.E. : % calculé : C (66,60%), H (11,18%), S (22,22%)

% obtenu : C (66,07%), H (12,13%), S (21,52%)

(Z)-4-Décénethiol **21d** :

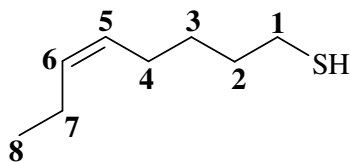


R.M.N. ^1H : 5,4-5,1 (m, H_4 et H_5) ; 2,5 (~q, 2H_1) ; 2,1 (~q, 2H_3) ; 2,0 (~q, 2H_6) ; 1,6 (~quint, 2H_2) ; 1,4-1,1 (m, 6H_{7-9}) ; 1,3 (t, $J=7,8$ Hz, $\text{H}_{(\text{SH})}$) ; 0,8 (~t, 3H_{10}).

R.M.N. ^{13}C : 131,3 (C_5) ; 128,3 (C_4) ; 34,1 (C_8) ; 31,6 (C_2) ; 29,5 (C_7) ; 27,4 (C_6) ; 26,0 (C_3) ; 24,2 (C_1) ; 22,7 (C_9) ; 14,2 (C_{10}).

S.M. : 172(1) [M^+], 129(26), 115(10), 101(31), 95(12), 88(11), 87(100), 81(36), 67(41), 61(17), 55(41), 41(38).

cis-5-Octènethiol **21e** :

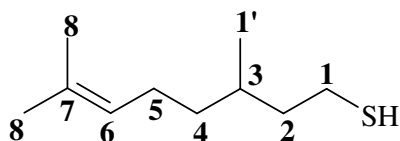


R.M.N. ^1H : 5,4-5,2 (m, H_5 et H_6) ; 2,5 (~q, 2H_1) ; 2,0 (~quint, 2H_4 et 2H_7) ; 1,7-1,5 (m, 2H_2) ; 1,5-1,4 (m, 2H_3) ; 1,3 (t, $J=7,8$ Hz, $\text{H}_{(\text{SH})}$) ; 1,0 (t, $J=7,5$ Hz, 3H_8).

R.M.N. ^{13}C : 132,5 (C_5) ; 128,9 (C_6) ; 34,0 (C_2) ; 28,8 (C_3) ; 26,9 (C_4) ; 24,9 (C_1) ; 20,9 (C_7) ; 14,7 (C_8).

S.M. : 144(13) [M^+], 101(100), 87(5), 67(16), 55(13), 41(12).

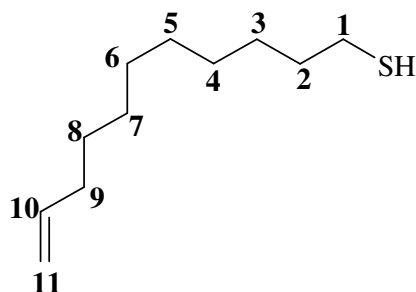
Thiocitronellol **21f** :



R.M.N. ^1H : 5,1 (tsept, $J_t=7,1$ Hz, $J_{\text{sept}}=1,3$, H_6) ; 2,6-2,4 (m, 2H_1) ; 2,0 (~q, H_5) ; 1,7 (s, H_8) ; 1,6 (s, $\text{H}_{1''}$) ; 1,7-1,0 (m, 5H_{2-4}) ; 1,3 (t, $J=7,6$ Hz, $\text{H}_{(\text{SH})}$) ; 0,9 (d, $J=6,3$ Hz, $\text{H}_{1'}$).

R.M.N. ^{13}C : 131,7 (C_7) ; 125,0 (C_6) ; 41,8 (C_4) ; 37,1 (C_2) ; 31,9 (C_3) ; 26,1 (1C_8) ; 25,8 (C_5) ; 22,9 (C_1) ; 19,5 ($\text{C}_{1'}$) ; 18,1 (1C_8).

S.M. : 172(8) [M^+], 129(25), 123(11), 115(43), 103(11), 101(35), 95(27), 87(12), 81(32), 70(11), 69(100), 67(34), 61(13), 55(52), 47(19), 41(66).

10-Undécénethiol **21g** :

R.M.N. ^1H : 5,8 (ddt, $J_d=16,8$ Hz, $J_d=10,2$ Hz et $J_t=6,7$ Hz, H_{10}) ; 5,1-4,9 (m, 2H_{11}) ; 2,5 (dt, $J_d=7,7$ Hz et $J_t=6,9$ Hz, 2H_1) ; 2,0 (~q, 2H_9) ; 1,7-1,5 (m, 2H_2) ; 1,3 (t, $J=7,7$ Hz, H_{SH}) ; 1,5-1,2 (m, 12H_{3-8}).

R.M.N. ^{13}C : 139,6 (C_{10}) ; 114,5 (C_{11}) ; 34,5 (C_1) ; 34,2 (C_9) ; 29,9-29,8-29,5-29,4-29,3-28,8-25,0 (C_{2-8}).

S.M. : 186(1) [M^+], 185(3), 157(3), 143(12), 129(16), 115(24), 109(10), 101(79), 95(30), 87(85), 81(54), 67(78), 61(19), 55(100).

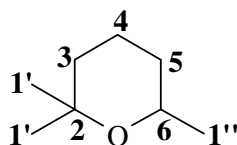
V. Cyclisations d'alcools, d'acides et de thiols insaturés

V.1. Synthèse d'éthers cycliques par cyclisation d'alcools insaturés

- Méthode générale de cyclisation d'alcools insaturés :

L'acide triflique ou le triflate métallique (0,05-0,1 mmol) est introduit sous flux d'azote sortant dans un ballon bicol de type Schlenck préalablement taré. Le dichlorométhane anhydre (5 ml) et l'alcool insaturé sont ajoutés sous flux d'azote. Le mélange réactionnel est agité et porté au reflux du CH_2Cl_2 pendant quelques heures. L'avancement de la réaction est suivi en CG par l'analyse de prélèvements d'aliqots de 0,3 ml hydrolysés par 1 ml d'acide chlorhydrique 1M et extrait par 1 ml d'éther diéthylique. Ces analyses nous permettent d'observer la consommation de l'alcool insaturé de départ et la formation de l'éther cyclique attendu.

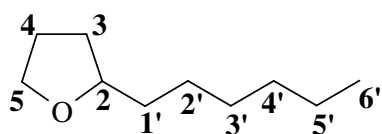
La réaction terminée, le brut réactionnel est hydrolysé par 10 ml d'acide chlorhydrique 1 M et extrait par de l'éther diéthylique (3x10 ml). Les phases organiques réunies sont ensuite lavées par de l'acide chlorhydrique 0,1 M (2x10 ml) et séchées sur sulfate de magnésium. L'éther cyclique désiré est obtenu après évaporation du solvant à l'évaporateur rotatif et est purifié par chromatographie sur gel de silice en éluant avec 5% d'éther diéthylique dans l'éther de pétrole ou le pentane. Ils font ensuite l'objet de tests olfactifs.

2,2,6-Triméthyltétrahydropyrane **3a** :

R.M.N. ^1H : 3,7 (dq, $J_d=12,3$ Hz, $J_q=6,2$ Hz et $J_d=2,0$ Hz, H_6) ; 1,7-1,3 (m, 2H_3 , 2H_4 et 2H_5) ; 1,21 (s, $3\text{H}_{1'}$) ; 1,19 (s, $3\text{H}_{1''}$) ; 1,1 (d, $J=6,2$ Hz, $3\text{H}_{1'''}$).

R.M.N. ^{13}C : 72,0 (C_2) ; 66,7 (C_6) ; 36,4 (C_3) ; 33,8 (C_5) ; 32,4 ($1\text{C}_{1'}$) ; 23,1 ($\text{C}_{1''}$) ; 22,4 ($1\text{C}_{1'''}$) ; 20,5 (C_4).

S.M. : 128(0,7) [M^+], 114(36), 113(69), 110(1), 109(2), 96(4), 95(9), 85(3), 70(10), 59(100), 56(34), 43(68).

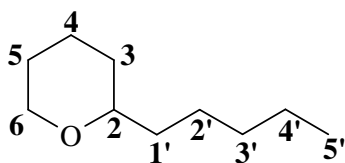
2-Hexyltétrahydrofurane **2b** :

R.M.N. ^1H : 3,9-3,6 (m, H_2 et 2H_5) ; 1,9-1,7 (H_3 et 2H_4) ; 1,5-1,1 (m, $\text{H}_{1'}$ et $10\text{H}_{1'-5'}$) ; 0,8 (t, $J=6,8$ Hz, $3\text{H}_{6'}$).

R.M.N. ^{13}C : 79,9 (C_2) ; 68,0 (C_5) ; 36,2 (C_3) ; 32,2 ($\text{C}_{1'}$) ; 31,8-29,8-26,8-26,1-23,0 (C_4 , $\text{C}_{2'-4'}$ et $\text{C}_{5'}$) ; 14,5 ($\text{C}_{6'}$).

S.M. : 156(0,2) [M^+], 155(0,4), 138(2), 109(0,4), 81(2), 71(100), 55(8), 43(34).

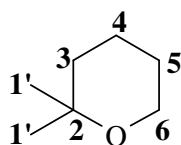
2-Pentyltétrahydropyrane **3b** :



R.M.N. ^1H : 3,9-3,6 (m, H_2 et 2H_6) ; 1,6-1,1 (m, 6H_{3-5} , et $8\text{H}_{1'-4'}$) ; 0,8 (t, $J=6,8$ Hz, $3\text{H}_{5'}$).

S.M. : 156(1) [M^+], 138(1), 127(0,5), 109(0,5), 99(1), 95(1), 85(100), 71(3), 67(15), 57(17), 55(18), 41(29).

2,2-Diméthyltétrahydropyrane **3c** :

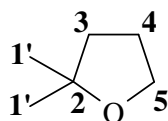


R.M.N. ^1H : 3,6 (dd, $J=5,4$ Hz et $J=5,1$ Hz, 2H_6) ; 1,6-1,3 (m, 2H_3 , 2H_4 et 2H_5) ; 1,1 (s, $6\text{H}_{1'}$).

R.M.N. ^{13}C : 71,3 (C_2) ; 61,9 (C_6) ; 36,7 (C_3) ; 26,6 ($2\text{C}_{1'}$) ; 26,1 (C_5) ; 19,9 (C_4).

S.M. : 114(2) [M^+], 99(100), 86(2), 81(1), 69(4), 59(64), 58(50), 56(32), 55(24).

2,2-Diméthyltétrahydrofurane **2d** :

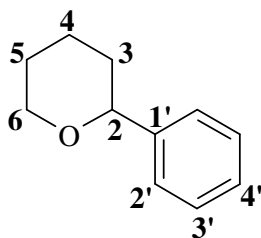


R.M.N. ^1H : 3,8 (t, $J=6,8$ Hz, 2H_5) ; 1,9 (~quint, 2H_4) ; 1,7 (t, $J=7,7$ Hz, 2H_3) ; 1,2 (s, $6\text{H}_{1'}$).

R.M.N. ^{13}C : 80,7 (C_2) ; 67,4 (C_5) ; 38,6 (C_3) ; 28,3 ($2\text{C}_{1'}$) ; 26,5 (C_4).

S.M. : 100(0,5) [M^+], 85(100), 70(10), 59(37), 55(22).

2-Phényltétrahydropyrane **3e** :

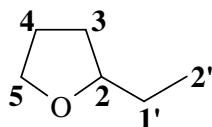


R.M.N. ^1H : 7,4-7,2 (m, $5\text{H}_{2'-4'}$) ; 4,3 (m, H_2) ; 4,1 (m, 1H_6) ; 3,6 (m, 1H_6) ; 2,0-1,5 (m, 2H_3 , 2H_4 et 2H_5).

R.M.N. ^{13}C : 143,8 ($\text{C}_{1'}$) ; 128,7 ($2\text{C}_{3'}$) ; 127,7 ($\text{C}_{4'}$) ; 126,3 ($2\text{C}_{2'}$) ; 80,6 (C_2) ; 69,4 (C_6) ; 34,4 (C_3) ; 26,3 (C_5) ; 24,5 (C_4).

S.M. : 162(91) [M^+], 161(86), 144(2), 133(5), 129(4), 115(6), 105(100), 91(23), 77(30), 63(4), 55(14), 41(9).

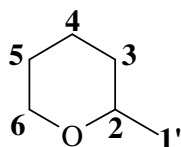
2-Ethyltétrahydrofurane **2f** :



R.M.N. ^1H : 3,8-3,5 (m, H_2 et 2H_5) ; 1,8-1,3 (m, 4H_{3-4} et $2\text{H}_{1'}$) ; 0,8 (t, $J=7,5$ Hz, $3\text{H}_{2'}$).

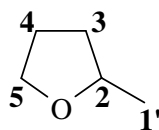
R.M.N. ^{13}C : 77,4 (C_2) ; 68,0 (C_5) ; 35,4 (C_3) ; 26,8-26,0 (C_4 et $\text{C}_{1'}$) ; 17,3 ($\text{C}_{1'}$).

2-Méthyltétrahydropyrane **3f** : (en mélange en faible proportion avec **2f**, signaux trop faibles pour analyse du ^{13}C)



R.M.N. ^1H : 3,8-3,5 (m, H_2 et 2H_6) ; 1,8-1,3 (m, 6H_{3-5}) ; 1,1 (d, $J=6,8$ Hz, $3\text{H}_{1'}$).

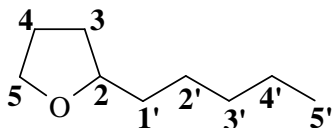
2-Méthyltétrahydrofurane 2g :



R.M.N. ^1H : 4,0-3,8 (m, H_2 et 1H_5) ; 3,7 (ddd, $J=8,1$ Hz, $J=7,7$ Hz et $J=6,4$ Hz, 1H_3) ; 2,1-1,8 (1H_3 et 2H_4) ; 1,5-1,3 (m, 1H_3) ; 1,2 (d, $J=6,1$ Hz, $3\text{H}_{1'}$).

R.M.N. ^{13}C : 75,3 (C_2) ; 67,7 (C_3) ; 33,1 (C_3) ; 25,9 (C_4) ; 21,0 ($\text{C}_{1'}$).

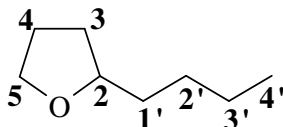
2-Pentyltétrahydrofurane 2i :



R.M.N. ^1H : 3,9-3,6 (m, H_2 et 2H_5) ; 2,1-1,7 (m, 4H_{3-4}) ; 1,6-1,1 (m, $8\text{H}_{1'-4'}$) ; 0,8 (t, $J=6,6$ Hz, 3H_5).

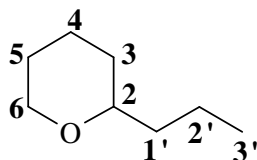
S.M. : 142(0,3) [M^+] , 141(0,7), 124(3), 99(0,5), 95(0,5), 81(2), 71(100), 55(5), 43(23).

2-Butyltétrahydrofurane 2k : (en mélange en faible proportion avec 3k, signaux trop faibles pour analyse du ^{13}C)



S.M. : 128(1) [M^+] , 85(6), 84(2), 71(100), 55(8).

2-Propyltétrahydropyrane 3k :

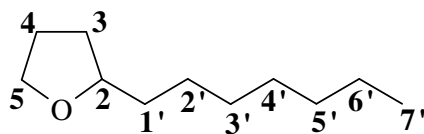


R.M.N. ^1H : 3,9-3,6 (m, H_2 et 2H_5) ; 1,8-1,4 (m, 6H_{3-5}) ; 1,4-1,2 (m, $2\text{H}_{1'-2'}$) ; 0,8 (t, $J=7,2$ Hz, 3H_3).

R.M.N. ^{13}C : 75,1 (C_2) ; 67,9 (C_5) ; 36,6-32,2-30,3-26,5-23,0 (3C_{3-5} et $2\text{C}_{1'-2'}$) ; 14,4 (C_3).

S.M. : 128(2) [M^+] , 85(100), 71(5), 67(15), 57(19), 55(22).

2-Heptyltétrahydrofurane 2m :

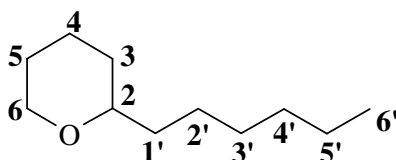


R.M.N. ^1H : 3,9-3,6 (m, H_2 et 2H_5) ; 2,0-1,6 (m, 4H_{3-4}) ; 1,6-1,1 (m, $12\text{H}_{1'-6'}$) ; 0,8 (t, $J=7,2$ Hz, 3H_7).

R.M.N. ^{13}C : 79,9 (C_2) ; 68,0 (C_5) ; 36,2-32,2-31,8-30,1-29,7-26,8-26,1-23,1 ($8\text{C}_{3,4,1'-6'}$) ; 14,5 (C_7).

S.M. : 169(0,5) [P^-] , 152(2), 123(1), 110(1), 95(1), 84(2), 71(100), 55(5), 43(14), $m(\text{H})=1$.

2-Hexyltétrahydropyrane 3m :

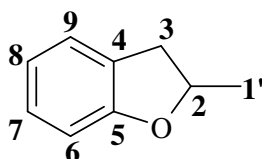


R.M.N. ^1H : 3,8-3,6 (m, H_2 et 2H_6) ; 1,8-1,4 (m, 6H_{3-5}) ; 1,4-1,0 (m, $10\text{H}_{1'-5'}$) ; 0,8 (t, $J=7,1$ Hz, 3H_6).

R.M.N. ^{13}C : 78,3 (C_2) ; 71,4 (C_6) ; 33,0 ($\text{C}_{1'}$) ; 32,9-32,4-31,8-30,2-26,7-25,9-23,0 ($7\text{C}_{3-5,2'-5'}$) ; 14,5 (C_6).

S.M. : 170(1) [M^+] , 169(1), 152(1), 123(0,5), 109(0,7), 95(1), 85(100), 81(2), 67(11), 55(13), 41(19).

2-Méthyl-2,3-dihydrobenzofurane 2r :

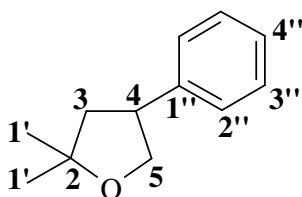


R.M.N. ^1H : 7,2-7,0 (m, H_7 et H_9) ; 6,8-6,6 (m, H_6 et H_8) ; 4,8 (ddq, $J_d=8,8$ Hz, $J_d=7,7$ Hz et $J_q=6,3$ Hz, H_2) ; 3,2 (dd, $J=15,4$ Hz et $J=8,8$ Hz, 1H_3) ; 2,7 (dd, $J=15,4$ et $J=7,7$, 1H_3) ; 1,4 (d, $J=6,3$ Hz, $3\text{H}_{1'}$).

R.M.N. ^{13}C : 159,2 (C_5) ; 128,4 (C_7) ; 127,3 (C_9) ; 125,8 (C_6) ; 120,1 (C_4) ; 109,2 (C_8) ; 79,1 (C_2) ; 37,0 (C_3) ; 22,2 ($\text{C}_{1'}$).

S.M. : 134(100) [M^+], 133(43), 119(61), 115(29), 105(24), 91(78), 77(24), 63(20), 51(22), 39(20).

2,2-Diméthyl-4-phényltétrahydrofurane **90** :

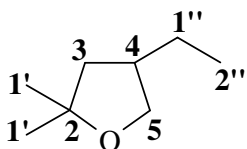


R.M.N. 1H : 7,4-7,1 (m, $5H_{2'',4''}$) ; 4,2 (dd, $J=8,0$ Hz et $J=7,9$ Hz, H_5) ; 3,8 (dd, $J=9,2$ Hz et $J=8,0$ Hz, H_3) ; 3,5 (~quint, H_4) ; 2,2 (dd, $J=12,3$ Hz et $J=7,9$ Hz, H_3) ; 1,9 (dd, $J=12,3$ Hz et $J=10,6$ Hz, H_3) ; 1,4 (s, $3H_{1'}$) ; 1,3 (s, $3H_{1''}$).

R.M.N. ^{13}C : 142,2 ($C_{1''}$) ; 129,0 ($2C_{3''}$) ; 127,7 ($2C_{2''}$) ; 126,9 ($C_{4''}$) ; 81,8 (C_2) ; 74,1 (C_5) ; 47,4 (C_3) ; 46,0 (C_4) ; 29,3 et 28,8 ($2C_{1'}$).

S.M. : 176(5) [M^+], 161(36), 146(21), 131(76), 117(22), 103(9), 91(23), 77(11), 51(14), 43(100).

2,2-Diméthyl-4-éthyltétrahydrofurane **103** :

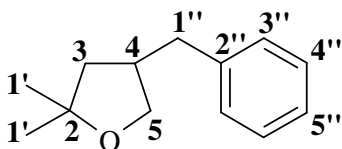


R.M.N. 1H : 4,0 (dd, $J=8,0$ Hz et $J=7,8$ Hz, $1H_5$) ; 3,4 (dd, $J=8,5$ Hz et $J=8,0$ Hz, $1H_5$) ; 2,2 (~sept, H_4) ; 1,9 (dd, $J=12,1$ Hz et $J=7,8$ Hz, $1H_3$) ; 1,5-1,3 (m, $1H_3$ et $2H_{1''}$) ; 1,3 (s, $3H_{1'}$) ; 1,2 (s, $3H_{1''}$) ; 0,9 (t, $J=7,3$ Hz, $3H_{2''}$).

R.M.N. ^{13}C : 81,2 (C_2) ; 72,8 (C_5) ; 45,6 (C_3) ; 42,2 (C_4) ; 29,3 ($1C_{1'}$) ; 28,7 ($1C_{1'}$) ; 26,7 ($C_{1''}$) ; 13,3 ($C_{2''}$).

S.M. : 113(100) [$P-15$], 98(5), 95(7), 83(17), 81(5), 70(60), 69(74), 59(98), 55(95), $m(CH_3)=15$.

4-Benzyl-2,2-diméthyltétrahydrofurane **104** :



R.M.N. 1H : 7,4-7,1 (m, $5H_{3'',5''}$) ; 3,9 (dd, $J=8,4$ Hz et $J=6,7$ Hz, $1H_5$) ; 3,5 (dd, $J=8,4$ Hz et $J=7,8$ Hz, $1H_5$) ; 2,7-2,5 (m, H_4) ; 1,9 (dd, $J=12,3$ Hz et $J=6,9$ Hz, $1H_3$) ; 1,5 (dd, $J=12,3$ Hz et $J=8,3$ Hz, $1H_3$) ; 1,3 (s, $3H_{1'}$) ; 1,2 (s, $3H_{1''}$).

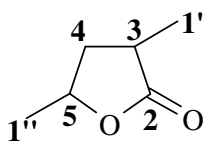
R.M.N. ^{13}C : 141,3 ($C_{2''}$) ; 129,0 ($2C_{3''}$) ; 128,8 ($2C_{4''}$) ; 126,4 ($C_{5''}$) ; 81,3 (C_2) ; 72,6 (C_5) ; 45,6 (C_3) ; 42,1 ($C_{1''}$) ; 39,9 (C_4) ; 29,4 et 28,6 ($2C_{1'}$).

S.M. : 190(2) [M^+], 175(44), 157(20), 134(8), 129(10), 117(22), 104(10), 91(66), 77(5), 51(9), 43(100).

V.2. Synthèse de lactones par cyclisations d'acides insaturés

Les procédures de cyclisations d'acides insaturés catalysées par l'acide triflique ou les triflates métalliques sont similaires à celles décrites pour les alcools insaturés. La seule différence se fait au niveau du traitement du brut réactionnel, après hydrolyse à l'acide chlorhydrique 1M et extraction à l'éther diéthylique, les phases organiques réunies sont lavées par une solution de soude 1M pour éliminer l'acide qui n'aurait pas réagi. Ils font ensuite l'objet d'une purification par chromatographie sur gel de silice en éluant avec 5% d'éther diéthylique dans l'éther de pétrole ou le pentane en vue des tests olfactifs.

Trans-3,5-Diméthyl-dihydrofuran-2-one **12a** : (en mélange *cis/trans* = 60/40)

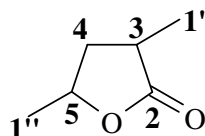


R.M.N. 1H : 4,6 (qt, $J_q=6,4$ Hz et $J_t=5,2$ Hz, H_5) ; 2,8-2,5 (m, H_3) ; 2,0 (m, $2H_4$) ; 1,3 (d, $J=6,4$ Hz, $3H_{1''}$) ; 1,2 (d, $J=7,3$ Hz, $3H_{1'}$).

R.M.N. ^{13}C : 180,4 (C_2) ; 75,0 (C_5) ; 37,4 (C_4) ; 34,4 (C_3) ; 21,4 ($C_{1''}$) ; 16,1 ($C_{1'}$).

S.M. : 114(0,9) [M^+], 99(5), 70(22), 55(73), 45(14), 44(10), 43(63), 42(100), 41(66).

Cis-3,5-Diméthylidihydrofuran-2-one 12a : (en mélange *cis/trans* = 60/40)



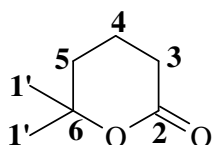
R.M.N. ^1H : 4,4 (qt, $J_q=6,1$ Hz et $J_t=5,2$ Hz, H_5) ; 2,8-2,5 (m, H_3) ; 2,4 (ddd, $J=12,0$ Hz, $J=8,4$ Hz et $J=5,2$ Hz, $\text{H}_{4\text{cis}}$) ; 1,4 (ddd, $J=12,0$ Hz, $J=11,8$ Hz et $J=10,4$ Hz, $\text{H}_{4\text{trans}}$) ; 1,3 (d, $J=6,1$ Hz, $3\text{H}_{1'}$) ; 1,2 (d, $J=6,8$ Hz, $3\text{H}_{1'}$).

R.M.N. ^{13}C : 180,0 (C_2) ; 75,3 (C_5) ; 39,5 (C_4) ; 36,8 (C_3) ; 21,3 ($\text{C}_{1'}$) ; 15,5 ($\text{C}_{1'}$).

S.M. : 114(1,3) [M^+], 99(8), 70(21), 55(67), 45(14), 44(11), 43(67), 42(100), 41(69).

L'attribution en RMN ^1H a été réalisée grâce à l'étude du spectre NOESY.

6,6-Diméthyltétrahydropyran-2-one 13b :

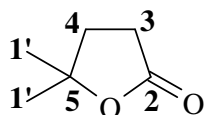


R.M.N. ^1H : 2,5 (t, $J=6,9$ Hz, 2H_3) ; 2,0-1,8 (m, 2H_4) ; 1,8-1,7 (m, 2H_5) ; 1,4 (s, $6\text{H}_{1'}$).

R.M.N. ^{13}C : 171,7 (C_2) ; 82,6 (C_6) ; 34,3 (C_5) ; 29,5 (C_3) ; 29,0 ($2\text{C}_{1'}$) ; 17,2 (C_4).

S.M. : 128(4) [M^+], 114(4), 113(25), 85(40), 70(34), 67(7), 56(100), 55(51).

5,5-Diméthylidihydrofuran-2-one 12c :

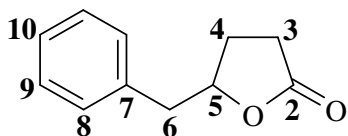


R.M.N. ^1H : 2,6 (t, $J=8,3$ Hz, 2H_3) ; 2,0 (t, $J=8,3$ Hz, 2H_4) ; 1,4 (s, $6\text{H}_{1'}$).

R.M.N. ^{13}C : 176,8 (C_2) ; 84,7 (C_5) ; 34,7 (C_4) ; 29,4 (C_3) ; 27,8 ($2\text{C}_{1'}$).

S.M. : 114(2) [M^+], 100(15), 99(100), 81(3), 70(37), 59(33), 54(63)

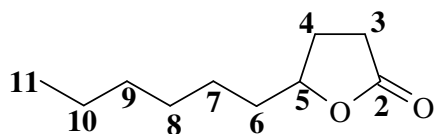
5-Benzylidihydrofuran-2-one 12d :



R.M.N. ^1H : 7,3-7,0 (m, 5H_{8-10}) ; 4,7 (tt, $J=6,6$ Hz et $J=6,3$ Hz, H_5) ; 3,0 (dd, $J=14,8$ Hz et $J=6,3$ Hz, 1H_6) ; 2,8 (dd, $J=14,8$ Hz et $J=6,3$ Hz, 1H_6) ; 2,4-2,3 (m, 2H_3) ; 2,2-1,9 (m, 2H_4).

S.M. : 176(9) [M^+], 128(2), 115(3), 103(3), 91(22), 85(100), 77(4), 71(5), 57(14), 51(4).

γ -Décalactone 12e :

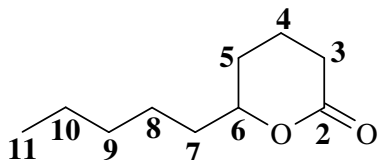


R.M.N. ^1H : 4,5 (tt, $J=7,3$ Hz et $J=6,3$ Hz, H_3) ; 2,5 (dd, $J=9,5$ Hz et $J=7,1$ Hz, 2H_3) ; 2,4-2,2 (m, 1H_4) ; 1,9-1,5 (m, 1H_4 et 2H_6) ; 1,5-1,2 (m, 8H_{7-10}) ; 0,9 (t, $J=6,5$ Hz, 3H_{11}).

R.M.N. ^{13}C : 177,4 (C_2) ; 81,1 (C_5) ; 35,6 (C_6) ; 31,7 (C_3) ; 29,1-29,0-28,1-25,2-22,6 (C_4 , C_{7-10}) ; 14,1 (C_{11}).

S.M. : 170(2) [M^+], 169(3), 152(1), 128(23), 113(9), 110(8), 100(18), 97(7), 85(100), 84(70), 81(7), 69(19), 55(52).

δ -Décalactone 13e :

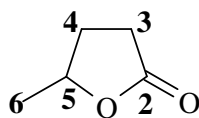


R.M.N. ^1H : 4,3-4,1 (m, H_6) ; 2,7-2,3 (m, 2H_3) ; 2,0-1,8 (m, 2H_4) ; 1,8-1,4 (m, 2H_5 et 2H_7) ; 1,4-1,1 (m, 6H_{8-10}) ; 0,9 (t, $J=6,5$ Hz, 3H_{11}).

R.M.N. ^{13}C : 172,1 (C_2) ; 80,7 (C_6) ; 35,9 (C_7) ; 31,7 (C_3) ; 29,5-27,9-24,7-22,6-18,6 (C_4 , C_5 , C_{8-10}) ; 14,1 (C_{11}).

S.M. : 170(4) [M^+], 152(2), 134(2), 114(10), 99(100), 84(6), 71(46), 70(44), 55(37).

γ -Valérolactone **12f** :

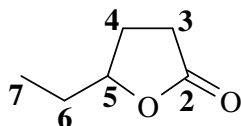


R.M.N. ^1H : 4,6 (tq, $J_t=7,8$ Hz et $J_q=6,2$ Hz, H_5) ; 2,6-2,5 (m, 2H_3) ; 2,5-2,3 (m, 1H_4) ; 1,9-1,7 (m, 1H_4) ; 1,4 (d, $J=6,2$ Hz, 3H_6).

R.M.N. ^{13}C : 177,8 (C_2) ; 77,7 (C_5) ; 30,0 (C_3) ; 29,4 (C_4) ; 21,4 (C_6).

S.M. : 100(10) [M^+], 85(61), 71(0,5), 56(100), 43(27), 41(41), 39(14).

γ -Caprolactone **12g** :

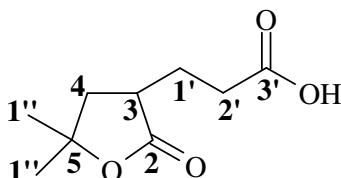


R.M.N. ^1H : 4,5-4,3 (~quint, H_5) ; 2,6-2,4 (m, 2H_3) ; 2,4-2,2 (m, 1H_4) ; 1,7-1,3 (m, 1H_4 et 2H_6) ; 1,0 (t, $J=7,4$ Hz, 3H_7).

R.M.N. ^{13}C : 177,7 (C_2) ; 82,7 (C_5) ; 29,8 (C_3) ; 28,0 (C_4) ; 27,1 (C_6) ; 9,1 (C_7).

S.M. : 114(5) [M^+], 85(100), 70(18), 57(21), 42(19).

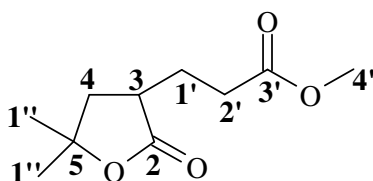
Acide 3-(5,5-Diméthyl-2-oxotétrahydrofuran-3-yl)propanoïque **12h** :



R.M.N. ^1H : 8,5 (~s, $\text{H}_{(\text{COOH})}$) ; 2,9 (dtd, $J_d=11,5$ Hz, $J_t=8,5$ Hz, $J_d=6,6$ Hz, H_3) ; 2,6 (t, $J=7,4$ Hz, 2H_2) ; 2,4-2,1 (m, 1H_4 et 1H_1) ; 1,9-1,7 (m, 1H_4 et 1H_1) ; 1,5 (s, $3\text{H}_{1''}$) ; 1,4 (s, $3\text{H}_{1''}$).

R.M.N. ^{13}C : 178,2 (C_2) ; 178,1 (C_3) ; 82,5 (C_5) ; 41,2 (C_3) ; 39,7 (C_4) ; 31,5 (C_2) ; 28,9 ($\text{C}_{1''}$) ; 27,0 ($\text{C}_{1''}$) ; 25,7 ($\text{C}_{1''}$).

3-(5,5-Diméthyl-2-oxotétrahydrofuran-3-yl)propanoate de méthyle :

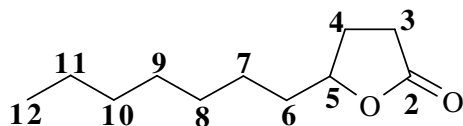


R.M.N. ^1H : 3,7 (s, $3\text{H}_{4'}$) ; 2,8 (dtd, $J_d=11,5$ Hz, $J_t=8,5$ Hz et $J_d=6,6$ Hz, H_3) ; 2,5 (t, $J=7,4$ Hz, 2H_2) ; 2,3-2,0 (m, 2H_4) ; 1,9-1,6 (m, 2H_1) ; 1,5 (s, $3\text{H}_{1''}$) ; 1,4 (s, $3\text{H}_{1''}$).

R.M.N. ^{13}C : 178,2 (C_2) ; 173,6 (C_3) ; 82,6 (C_5) ; 52,1 (C_4) ; 41,6 (C_4) ; 40,1 (C_3) ; 31,9 (C_2) ; 29,3 ($\text{C}_{1''}$) ; 27,3 ($\text{C}_{1''}$) ; 26,3 ($\text{C}_{1''}$).

S.M. : 185(6) [P-15], 169(10), 153(17), 125(13), 114(19), 95(7), 82(32), 59(28), 55(45), 43(100), 41(57), $m(\text{CH}_3)=15$.

γ -Undécalactone **12j** :

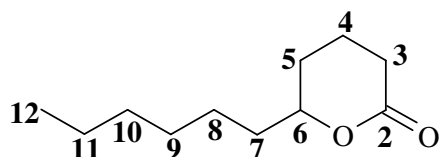


R.M.N. ^1H : 4,5 (~quint, H_5) ; 2,6-2,4 (m, 2H_3) ; 2,4-2,2 (m, 1H_4) ; 2,1-1,1 (m, 1H_4 , 12H_{6-11}) ; 0,9 (t, $J=6,8$ Hz, 3H_{12}).

R.M.N. ^{13}C : 177,7 (C_2) ; 81,4 (C_5) ; 36,0 (C_3) ; 32,1-29,5-29,2-28,4-25,6-23,0-14,4 (C_4 , C_{6-11}) ; 15,6 (C_{12}).

S.M. : 184(0,5) [P-14], 166(1), 148(1), 128(12), 114(3), 100(6), 85(100), 69(5), 55(10), 41(11), $m(\text{CH}_2)=14$.

δ -Undécalactone **13j** :

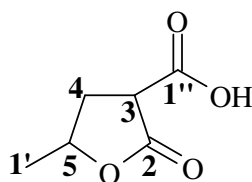


R.M.N. ^1H : 4,9 (~quint, H_6) ; 2,4-2,2 (m, 2H_3) ; 2,1-1,1 (m, $14\text{H}_{4,5,7-11}$) ; 0,9 (t, $J=6,8$ Hz, 3H_{12}).

R.M.N. ^{13}C :

S.M. : 184(0,5) [P-14], 166(2), 148(3), 128(3), 122(6), 114(11), 99(100), 85(10), 71(34), 55(23), 41(23), $m(\text{CH}_2)=14$.

Acide *trans*-5-méthyl-2-oxotétrahydrofuran-3-carboxylique **12q** : (en mélange *cis/trans* = 60/40)

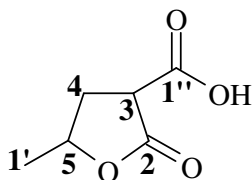


R.M.N. ^1H : 5,7 (~s, H_{COOH}) ; 4,8 (~sext, H_5) ; 3,65 (dd, $J=11,3$ Hz, $J=9,2$ Hz, H_3) ; 2,8-2,5 (m, 1H_4) ; 2,3-2,0 (m, 1H_4) ; 1,36 (d, $J=6,3$ Hz, 3H_1).

R.M.N. ^{13}C : 173,1 ($\text{C}_{1''}$) ; 172,3 (C_2) ; 77,0 (C_5) ; 47,3 (C_3) ; 33,7 (C_4) ; 21,4 (C_1).

S.M. : 100(8) [P-44], 85(62), 56(100), 43(33), 41(49), 39(20). $m(\text{COO}^-)=44$.

Acide *cis*-5-méthyl-2-oxotétrahydrofuran-3-carboxylique **12q** : (en mélange *cis/trans* = 60/40)

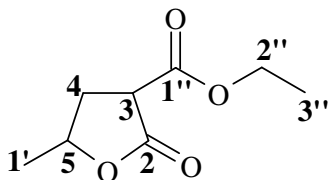


R.M.N. ^1H : 5,7 (~s, H_{COOH}) ; 4,7-4,5 (m, H_5) ; 3,6 (dd, $J=9,5$ Hz, $J=5,3$ Hz, H_3) ; 2,8-2,5 (m, 1H_4) ; 2,3-2,0 (m, 1H_4) ; 1,42 (d, $J=6,3$ Hz, 3H_1).

R.M.N. ^{13}C : 172,7 ($\text{C}_{1''}$) ; 172,5 (C_2) ; 77,0 (C_5) ; 48,0 (C_3) ; 34,0 (C_4) ; 21,1 (C_1).

S.M. : 100(8) [P-44], 85(62), 56(100), 43(33), 41(49), 39(20). $m(\text{COO}^-)=44$.

Trans-5-Méthyl-2-oxotétrahydrofuran-3-carboxylate d'éthyle **12q'** : (en mélange *cis/trans* = 60/40)

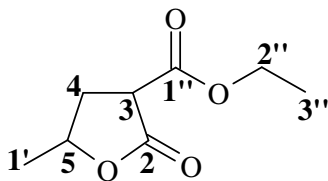


R.M.N. ^1H : 4,8 (~quint, H_5) ; 4,18 (q, $J=7,2$ Hz, $2\text{H}_{2''}$) ; 3,6-3,5 (m, H_3) ; 2,7-2,4 (m, 1H_4) ; 2,3-1,9 (m, 1H_4) ; 1,36 (d, $J=6,3$ Hz, 3H_1) ; 1,26 (t, $J=7,2$ Hz, $3\text{H}_{3''}$).

R.M.N. ^{13}C : 172,2 (C_2) ; 168,2 ($\text{C}_{1''}$) ; 77,0 (C_5) ; 62,5 ($\text{C}_{2''}$) ; 47,6 (C_3) ; 34,0 (C_4) ; 21,4 (C_1) ; 14,4 ($\text{C}_{3''}$).

S.M. : 172(18) [M^+], 156(22), 141(16), 128(23), 113(77), 99(21), 95(27), 83(81), 67(29), 55(100).

Cis-5-Méthyl-2-oxotétrahydrofuran-3-carboxylate d'éthyle **12q'** : (en mélange *cis/trans* = 60/40)

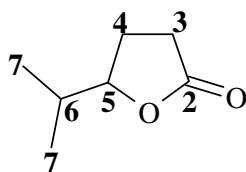


R.M.N. ^1H : 4,5 (dq, $J_d=15,54$ Hz, $J_q=6,2$ Hz et $J_d=6,1$ Hz, H_5) ; 4,21 (q, $J=7,1$ Hz, $2\text{H}_{2''}$) ; 3,6-3,5 (m, H_3) ; 2,7-2,4 (m, 1H_4) ; 2,3-1,9 (m, 1H_4) ; 1,42 (d, $J=6,2$ Hz, 3H_1) ; 1,24 (t, $J=7,1$ Hz, $3\text{H}_{3''}$).

R.M.N. ^{13}C : 172,2 (C_2) ; 168,2 ($\text{C}_{1''}$) ; 76,2 (C_5) ; 62,5 ($\text{C}_{2''}$) ; 48,2 (C_3) ; 34,2 (C_4) ; 21,2 (C_1) ; 14,4 ($\text{C}_{3''}$).

S.M. : 172(34) [M^+], 156(20), 141(31), 127(35), 113(81), 99(36), 95(40), 83(86), 67(39), 55(100).

5-Isopropyldihydrofuran-2-one **12r** :

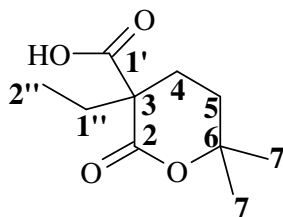


R.M.N. ^1H : 4,2-4,1 (m, H_5) ; 2,4 (~t, 2H_3) ; 2,3-2,1 (m, H_6) ; 1,9-1,7 (m, 2H_4) ; 0,95 (d, $J=7,4$ Hz, 3H_7) ; 0,85 (d, $J=7,4$ Hz, 3H_7).

R.M.N. ^{13}C : 178,3 (C_2) ; 81,9 (C_5) ; 33,2 (C_4) ; 29,5 (C_3) ; 29,4 (C_6) ; 20,2 (2C_7).

S.M. : 128(2) [M^+], 113(1), 100(13), 85(100), 71(3), 57(10), 41(10).

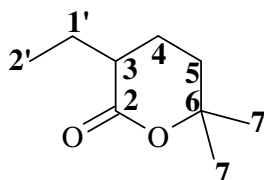
Acide 3-éthyl-6,6-diméthyl-2-oxo-3-éthyltétrahydropyran-3-carboxylique **13s** :



R.M.N. ^1H : 8,8 (s, H_{COOH}) ; 2,3-1,7 (m, 2H_4 , 2H_5 et $2\text{H}_{1''}$) ; 1,41 (s, 3H_7) ; 1,37 (s, 3H_7) ; 0,9 (t, $J=7,4$ Hz, $3\text{H}_{2''}$).

R.M.N. ^{13}C : 175,9 ($\text{C}_{1''}$) ; 171,8 (C_2) ; 84,5 (C_6) ; 53,8 (C_3) ; 31,8 (C_5) ; 29,9 ($\text{C}_{1''}$) ; 29,7 (C_7) ; 28,6 (C_7) ; 25,4 (C_4) ; 9,5 ($\text{C}_{2''}$).

6,6-diméthyl-3-éthyltétrahydropyran-2-one **13s'** :

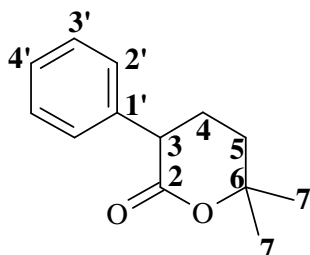


R.M.N. ^1H : 2,4-2,2 (m, 2H_3) ; 2,0-1,5 (m, 2H_4 , 2H_5 et $2\text{H}_{1'}$) ; 1,4 (s, 3H_7) ; 1,3 (s, 3H_7) ; 0,9 (t, $J=7,5$ Hz, $3\text{H}_{2'}$).

R.M.N. ^{13}C : 174,2 (C_2) ; 82,0 (C_6) ; 41,0 (C_3) ; 33,9 (C_5) ; 29,9 (C_7) ; 28,1 (C_7) ; 24,8-22,0 (C_4 et $\text{C}_{1'}$) ; 11,2 ($\text{C}_{2'}$).

S.M. : 156(4) [M^+], 141(8), 128(15), 113(10), 98(4), 95(3), 84(7), 70(28), 56(100).

6,6-diméthyl-3-phényltétrahydropyran-2-one **13t** :

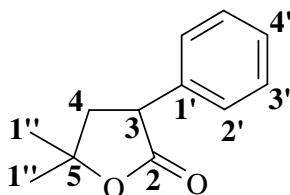


R.M.N. ^1H : 7,3-7,0 (m, $5\text{H}_{2'-4'}$) ; 3,6 (dd, $J=9,2$ Hz et $J=6,9$ Hz, H_3) ; 2,2-2,0 (m, 2H_4) ; 1,9-1,8 (m, 2H_5) ; 1,43 (s, 3H_7) ; 1,41 (s, 3H_7).

R.M.N. ^{13}C : 172,3 (C_2) ; 140,0 ($\text{C}_{1'}$) ; 128,9 ($2\text{C}_{3'}$) ; 128,2 ($2\text{C}_{2'}$) ; 127,3 ($\text{C}_{4'}$) ; 83,0 (C_6) ; 47,3 (C_3) ; 33,6 (C_4) ; 30,0 (C_7) ; 28,5 (C_7) ; 26,8 (C_5).

S.M. : 204(1) [M^+], 161(2), 117(4), 115(4), 104(100), 91(8), 78(15), 63(4), 51(6).

5,5-Diméthyl-3-phényldihydrofuran-2-one **108** :

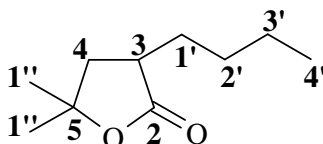


R.M.N. ^1H : 7,4-7,2 (m, $5\text{H}_{2'-4'}$) ; 4,0 (dd, $J=11,8$ Hz, $J=9,1$ Hz, H_3) ; 2,5 (dd, $J=12,8$ Hz, $J=9,1$ Hz, 1H_4) ; 2,2 (~t, 1H_4) ; 1,5 (s, $3\text{H}_{1''}$) ; 1,4 (s, $3\text{H}_{1''}$).

R.M.N. ^{13}C : 177,0 (C_2) ; 137,4 ($\text{C}_{1'}$) ; 129,2 ($2\text{C}_{3'}$) ; 128,5 ($2\text{C}_{2'}$) ; 127,9 ($\text{C}_{4'}$) ; 82,5 (C_5) ; 47,4 (C_3) ; 44,5 (C_4) ; 29,3 ($\text{C}_{1''}$) ; 27,3 ($\text{C}_{1''}$).

S.M. : 190(0,7) [M^+], 175(2), 146(40), 131(100), 116(8), 104(18), 91(22), 77(13), 51(17), 43(80).

3-Ethyl-5,5-diméthyldihydrofuran-2-one **109** :

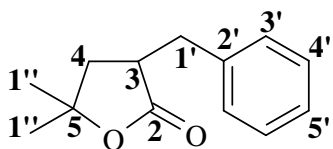


R.M.N. ^1H : 2,7 (dtd, $J_d=11,2$ Hz, $J_t=8,9$ Hz, $J_d=4,7$ Hz, H_3) ; 2,3 (dd, $J=12,6$ Hz, $J=8,9$ Hz, 1H_4) ; 2,0-1,8 (m, $1\text{H}_{1'}$) ; 1,7 (~t, 1H_4) ; 1,6-1,5 (m, $1\text{H}_{1'}$) ; 1,5 (s, $3\text{H}_{1''}$) ; 1,4 (s, $3\text{H}_{1''}$) ; 1,4-1,2 (m, $4\text{H}_{2'-3'}$) ; 1,0 (t, $J=7,4$ Hz, $3\text{H}_{4'}$).

R.M.N. ^{13}C : 178,8 (C_2) ; 82,5 (C_5) ; 42,4 (C_4) ; 41,0 (C_3) ; 29,3 ($\text{C}_{1''}$) ; 27,5 ($\text{C}_{1''}$) ; 26,1-25,9 ($\text{C}_{1'}$ et $\text{C}_{2'}$) ; 22,3 ($\text{C}_{3'}$) ; 12,0 ($\text{C}_{4'}$).

S.M. : 218(0,7) [M^+], 203(2), 174(40), 131(35), 104(7), 91(100), 77(18), 55(23).

3-Benzyl-5,5-diméthyldihydrofuran-2-one* **110** :



R.M.N. ^1H : 7,4-7,1 (m, $5\text{H}_{3'-5'}$) ; 3,3 (dd, $J=13,8$ Hz, $J=4,2$ Hz, $1\text{H}_{1'}$) ; 3,2-3,0 (m, H_3) ; 2,7 (dd, $J=13,8$ Hz, $J=9,7$ Hz, $1\text{H}_{1'}$) ; 2,1 (dd, $J=12,8$ Hz, $J=8,8$ Hz, 1H_4) ; 1,9 (~t, 1H_4) ; 1,4 (s, $3\text{H}_{1''}$) ; 1,3 (s, $3\text{H}_{1''}$).

R.M.N. ^{13}C : 178,2 (C_2) ; 139,2 ($\text{C}_{2'}$) ; 129,2 ($2\text{C}_{4'}$) ; 129,0 ($2\text{C}_{3'}$) ; 127,1 ($\text{C}_{5'}$) ; 82,8 (C_5) ; 43,1 (C_3) ; 41,2 (C_4) ; 37,0 ($\text{C}_{1'}$) ; 29,3 ($\text{C}_{1''}$) ; 27,5 ($\text{C}_{1''}$).

S.M. : 204(13) [M^+], 189(42), 171(8), 148(93), 131(11), 117(39), 104(23), 91(100), 77(17), 69(39), 65(26), 55(15), 51(13).

A.E. : % calculé : C (82,06%), H (9,53%)

% obtenu : C (80,72%), H (9,53%)

V.3. Cyclisation de thiols insaturés

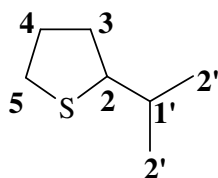
La cyclisation en présence d'acide triflique et de triflate d'aluminium est similaire à celle décrite précédemment pour la cyclisation des alcools et acides insaturés.

La cyclisation en milieu radicalaire des thiols insaturés a été réalisée dans le toluène à reflux en présence d'azabis(isobutyronitrile) (AIBN).

L'azabis(isobutyronitrile) (0,1 mmol) est introduit sous flux d'azote sortant dans un ballon bicol de type Schlenck préalablement taré. Le toluène anhydre (5 ml) et le thiol insaturé sont ajoutés sous flux d'azote sortant. Le mélange réactionnel est agité et porté au reflux du toluène pendant quelques heures. L'avancement de la réaction est suivi en CG par l'analyse de prélèvements d'aliquots de 0,3 ml hydrolysé par 1 ml d'acide chlorhydrique 1M et extrait par 1 ml d'éther diéthylique. Ces analyses nous permettent d'observer la consommation de l'alcool insaturé de départ et la formation de l'éther cyclique attendu.

En fin de réaction, le brut réactionnel est hydrolysé par 10 ml d'acide chlorhydrique 1 M et extrait par de l'éther diéthylique (3×10 ml). Les phases organiques réunies sont ensuite lavées par de l'acide chlorhydrique 0,1 M (2×10 ml) et séchées sur sulfate de magnésium. Après évaporation du solvant à l'évaporateur rotatif et purification par colonne sur gel de silice, le thioéther cyclique est obtenu sous la forme d'un liquide.

2-Isopropyltétrahydrothiophène 22a :

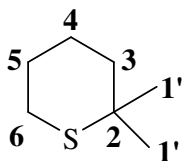


R.M.N. ^1H : 3,5-3,3 (m, 2H_5) ; 3,3-3,0 (m, H_2) ; 2,2-2,0 (m, H_1) ; 1,8-1,4 (m, 2H_3 et 2H_4) ; 0,9 (d, $J=6,6$ Hz, $3\text{H}_{2'}$) ; 0,8 (d, $J=6,6$ Hz, $3\text{H}_{2'}$).

R.M.N. ^{13}C : 58,9 (C_2) ; 44,1-43,3 (C_3 et C_4) ; 39,1-38,8 (C_5 et C_1) ; 22,5 ($\text{C}_{2'}$) ; 21,7 ($\text{C}_{2'}$).

S.M. : 130(10) [M^+], 87(100), 71(10), 53(23), 45(42), 25(41).

2,2-Diméthyltétrahydrothiopyrane* 23a :



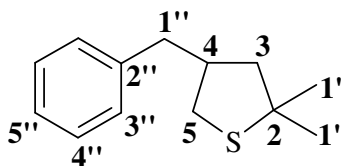
R.M.N. ^1H : 2,5 (m, 2H_6) ; 2,0-1,4 (m, 6H_{3-5}) ; 1,3 (s, $3\text{H}_{1'}$) ; 1,2 (s, $3\text{H}_{1'}$).

R.M.N. ^{13}C : 50,5 (C_2) ; 36,6 (C_3) ; 35,1 (C_5) ; 32,4 (C_1) ; 29,6 (C_6) ; 28,0 ($\text{C}_{1'}$) ; 21,9 (C_4).

S.M. : 132(2) [$\text{P}+2$], 130(27) [M^+], 101(100), 81(17), 73(9), 60(28), 53(24), 47(33), 45(59), 41(43).

A.E. : en cours.

4-Benzyl-2,2-diméthyltétrahydrothiophène* 22b :



R.M.N. ^1H : 7,3-7,0 (m, $6\text{H}_{3'',5''}$) ; 2,7-2,5 (m, 2H_5 et $2\text{H}_{1''}$) ; 1,9-1,7 (m, H_4) ; 1,6-1,1 (m, 2H_3) ; 1,4 (s, $3\text{H}_{1'}$) ; 1,3 (s, $3\text{H}_{1'}$).

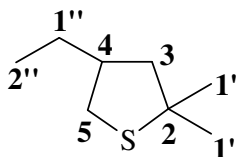
R.M.N. ^{13}C : 141,2 ($\text{C}_{2''}$) ; 129,1 ($2\text{C}_{3''}$) ; 128,8 ($2\text{C}_{4''}$) ; 126,5 ($\text{C}_{5''}$) ; 53,1 (C_2) ; 52,4 ($\text{C}_{1''}$) ; 46,2 (C_4) ; 41,1 (C_3) ; 39,0 (C_5) ; 33,7 ($\text{C}_{1'}$) ; 32,6 ($\text{C}_{1'}$).

S.M. : 208(5) [$\text{P}+2$], 206(74) [M^+], 191(19), 157(18), 150(18), 129(17), 117(95), 99(25), 91(100), 65(33).

A.E. : % calculé : C (75,67%), H (8,79%), S (15,54%)

% obtenu : C (75,64%), H (8,78%), S (14,75%)

2,2-Diméthyl-4-éthyltétrahydrothiophène* 22c :



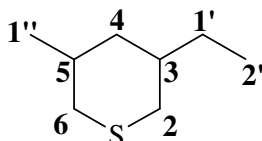
R.M.N. ^1H : 3,0 (dd, $J=10,2$ Hz et $J=6,6$ Hz, 1H_5) ; 2,6 (dd, $J=10,2$ Hz et $J=10,1$ Hz, 1H_5) ; 2,4-2,2 (m, H_4 et 1H_3) ; 1,9 (dd, $J=12,2$ Hz et $J=4,9$ Hz, 1H_3) ; 1,45 (s, $3\text{H}_{1'}$) ; 1,40 (s, $3\text{H}_{1''}$) ; 1,4 (m, $2\text{H}_{2'}$) ; 0,9 (t, $J=7,4$ Hz, $3\text{H}_{2''}$).

R.M.N. ^{13}C : 57,1 (C_2) ; 52,5 (C_3) ; 46,2 (C_4) ; 39,0 (C_5) ; 33,7 ($\text{C}_{1'}$) ; 32,5 ($\text{C}_{1''}$) ; 27,8 ($\text{C}_{2'}$) ; 13,5 ($\text{C}_{2''}$).

S.M. : 146(2) [P+2], 144(24) [M^+], 129(100), 97(11), 95(6), 87(5), 69(10), 59(16), 55(31), 46(61), 41(59).

A.E. : en cours.

3-Ethyl-5-méthyltétrahydrothiopyrane 23c :

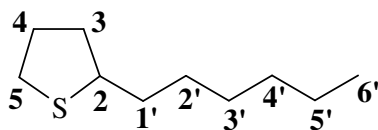


R.M.N. ^1H : 2,6 (dd, $J=13,0$ Hz et $J=4,3$ Hz, 1H_2 et 1H_6) ; 2,55 (dd, $J=14,2$ Hz et $J=3,7$ Hz, 1H_2 et 1H_6) ; 1,9 (~oct, $J=3,7$ Hz, H_5) ; 1,7-1,5 (m, H_3 et 2H_4) ; 1,2 (~quint, $J=7,5$ Hz, $2\text{H}_{1'}$) ; 0,9 (d, $J=6,7$ Hz, $3\text{H}_{1''}$) ; 0,8 (t, $J=7,5$ Hz, $3\text{H}_{2'}$).

R.M.N. ^{13}C : 39,2 (C_4) ; 36,0 (C_6) ; 34,9 (C_3) ; 33,5 (C_2) ; 28,0 (C_5) ; 27,0 ($\text{C}_{1'}$) ; 15,2 ($\text{C}_{1''}$) ; 12,0 ($\text{C}_{2'}$).

S.M. : 146(1) [P+2], 144(20) [M^+], 129(12), 115(47), 101(18), 97(30), 74(12), 55(45), 46(57), 41(100).

2-Hexyltétrahydrothiophène 22d :

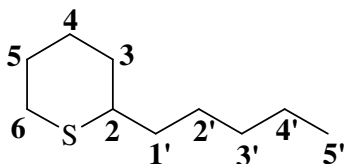


R.M.N. ^1H : 3,4-3,2 (m, H_2) ; 3,0-2,8 (~t, 2H_5) ; 2,1-1,7 (m, 4H_{3-4}) ; 1,4-1,2 (m, $10\text{H}_{1'-5'}$) ; 0,9 (t, $J=6,7$ Hz, 3H_6).

R.M.N. ^{13}C : 49,8 (C_2) ; 38,2 (C_3) ; 37,8 ($\text{C}_{1'}$) ; 32,5 (C_5) ; 32,2-30,7-29,6-29,5-23,0 (C_4 et $\text{C}_{2'-5'}$) ; 14,5 (C_6).

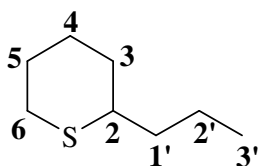
S.M. : 174(1) [P+2], 172(10) [M^+], 143(2), 129(9), 115(2), 101(3), 87(100), 67(5), 55(9), 41(25).

2-Pentyltétrahydrothiopyrane 23 d : (en mélange en faible proportion avec **22d**, signaux trop faibles pour analyse du ^{13}C)



S.M. : 174(0,5) [P+2], 172(15) [M^+], 143(3), 115(6), 103(8), 101(100), 87(13), 73(5), 67(19), 55(13), 41(39).

2-Propyltétrahydrothiopyrane 23e :

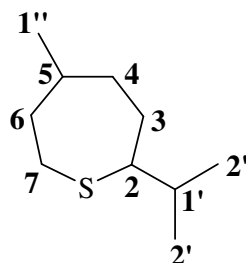


R.M.N. ^1H : 2,7-2,5 (m, H_2 et 2H_6) ; 2,0-1,2 (m, 6H_{3-5} et $4\text{H}_{1'-2'}$) ; 0,9 (t, $J=7,1$ Hz, 3H_3).

R.M.N. ^{13}C : 42,5 (C_2) ; 38,5 ($\text{C}_{1'}$) ; 34,9 (C_3) ; 29,3 (C_6) ; 27,6 (C_5) ; 26,4 (C_4) ; 20,0 ($\text{C}_{2'}$) ; 14,1 ($\text{C}_{3'}$).

S.M. : 146(1) [P+2], 144(17), 115(5), 101(100), 87(6), 73(5), 67(17), 59(11), 55(13).

2-Isopropyl-5-méthylthiépène* 22f :



R.M.N. ^1H : 2,8-2,4 (m, H_2 et 2H_7) ; 2,0-1,8 (m, $\text{H}_{1'}$) ; 1,8-1,2 (m, 7H_{3-6}) ; 0,88 (d, $J=6,7$ Hz, $3\text{H}_{1''}$) ; 0,87 (d, $J=6,8$ Hz, 3H_2) ; 0,86 (d, $J=6,8$ Hz, 3H_2).

R.M.N. ^{13}C :

Diastéréoisomère **A** : 55,3 (C_2) ; 40,8 (C_6) ; 35,8 ($\text{C}_{1'}$) ; 35,5 (C_4) ; 34,8 (C_5) ; 33,2 (C_7) ; 28,9 (C_3) ; 24,1 ($\text{C}_{2'}$) ; 20,5 ($\text{C}_{1''}$) ; 19,3 ($\text{C}_{2''}$).

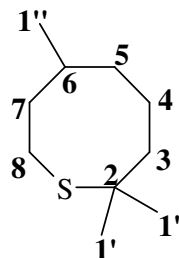
Diastéréoisomère **B** : 55,2 (C_2) ; 42,2 (C_6) ; 34,6 (C_4) ; 34,0 ($\text{C}_{1'}$) ; 33,2 (C_5) ; 32,8 (C_7) ; 31,0 (C_3) ; 24,9 ($\text{C}_{2'}$) ; 20,5 ($\text{C}_{1''}$) ; 19,9 ($\text{C}_{2''}$).

S.M. : 174(2) [P+2], 172(16) [M⁺], 155(4), 131(6), 129(100), 115(5), 101(14), 95(24), 87(27), 81(9), 73(7), 69(16), 67(15), 61(17), 55(46).

A.E. : % calculé : C (69,70%), H (11,70%), S (18,61%)
% obtenu : C (68,98%), H (11,52%), S (17,58%)

Les différences de déplacements chimiques entre les deux diastéréoisomères ne sont observées qu'en RMN du ¹³C. L'analyse du spectre bidimensionnel NOESY ne permet pas d'identifier les deux diastéréoisomères puisque les signaux des protons H₂ et H₅ sont inclus dans des multiplets complexes.

2,2,6-Triméthylthiocane* 23f :



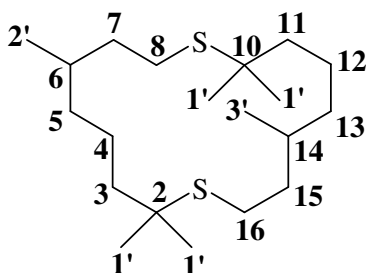
R.M.N. ¹H : 2,8 (ddd, *J*=15,7 Hz, *J*=8,3 Hz et *J*=4,4 Hz, 1H₈) ; 2,5 (ddd, *J*=15,7 Hz, *J*=7,7 Hz et *J*=4,8 Hz, 1H₈) ; 1,8-1,3 (m, 9H₃₋₇) ; 1,26 (s, 3H_{1'}) ; 1,25 (s, 3H_{1''}).

R.M.N. ¹³C : 44,7 (C₂) ; 40,2 (C₃) ; 39,2-36,1-25,5-23,2 (C₄, C₅, C₇ et C₈) ; 32,9 (C_{1'}) ; 30,6 (C₆) ; 28,9 (C_{1'}) ; 27,8 (C_{1''}).

S.M. : 174(1) [P+2], 172(53) [M⁺], 129(51), 115(62), 101(93), 95(32), 81(47), 74(36), 69(92), 67(40), 61(20), 61(18), 56(29), 55(95), 41(100).

A.E. : en cours.

2,2,6,10,10,14-Hexaméthyl-1,9-dithiocyclotétradécane* 24f :



R.M.N. ¹H : 2,4-2,2 (m, 2H₈ et 2H₁₆) ; 1,7-1,0 (m, 9H₃₋₇ et 9H₁₁₋₁₅) ; 1,2 (~s, 12H_{1'}) ; 0,8 (d, *J*=6,7 Hz, 3H_{2'} et 3H_{3'}).

R.M.N. ¹³C : 45,3 et 45,2 (C₂ et C₁₀) ; 41,5-41,4-35,7-35,4-34,5-34,3-24,81-24,79-21,9-21,0 (3C₃₋₅, C₇, C₈, 3C₁₁₋₁₃, C₁₅ et C₁₆) ; 31,9 et 31,6 (C₆ et C₁₄) ; 30,1 et 29,9 (2C_{1'}) ; 29,5 et 29,3 (2C_{1'}) ; 20,8 et 20,7 (C_{2'} et C_{3'}).

S.M. : 344(21) [M⁺], 337(3), 329(3), 322(3), 293(7), 290(4), 269(2), 252(2), 229(7), 218(5), 203(5), 191(3), 171(100), 155(6), 138(15), 129(20), 115(39), 101(30), 95(35), 87(21), 81(20), 69(92), 55(86), 41(74).

A.E. : % calculé : C (69,70%), H (11,70%), S (18,61%)
% obtenu : C (70,68%), H (11,74%), S (16,66%)

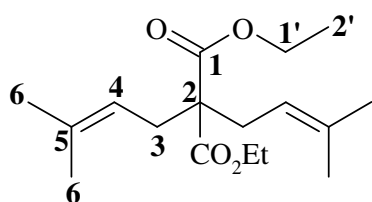
VI. Synthèse de diols et de diacides diallylés

VI.1. Diallylation du malonate de diéthyle

La synthèse des diesters diallylés suivants a été réalisée à partir du malonate de diéthyle et des halogénures allyliques correspondants en milieu basique et en présence de chlorure de triéthylbenzylammonium comme catalyseur de transfert de phase.

Le chlorure de triéthylbenzylammonium (25 mmol) est introduit dans une solution de soude 12,5 N (50 ml) et le mélange réactionnel est agité vigoureusement. Une solution contenant le malonate de diéthyle (25 mmol) et l'halogénure allylique (75 mmol) est additionnée goutte à goutte à l'aide d'une ampoule à brome. Le mélange réactionnel est agité hydrolysé après 16 h de réaction par 50 ml d'eau, puis extrait par de l'éther diéthylique (3x30 ml). Les phases organiques réunies sont ensuite lavées par de 30 ml d'eau saturée en NaCl et séchées sur MgSO₄. Les diesters diallylés sont obtenus sous la forme d'un liquide après évaporation du solvant à l'évaporateur rotatif et sont purifiés par distillation au four à boules.

2,2-Diprénylmalonate de diéthyle :

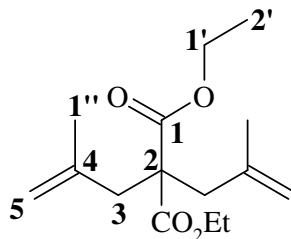


R.M.N. ^1H : 4,9 (t, $J=7,5$ Hz, 2H_4) ; 4,1 (q, $J=7,1$ Hz, $4\text{H}_{1'}$) ; 2,5 (d, $J=7,5$ Hz, 4H_3) ; 1,6 (s, 6H_6) ; 1,5 (s, 6H_6) ; 1,2 (t, $J=7,1$ Hz, 6H_2).

R.M.N. ^{13}C : 171,7 (2C_1) ; 135,3 (2C_5) ; 118,2 (2C_4) ; 61,1 ($2\text{C}_{1'}$) ; 57,8 (C_2) ; 30,9 (2C_3) ; 26,2 (2C_6) ; 18,0 (2C_6) ; 14,2 (2C_2).

S.M. : 296(5) [M^+], 251(5), 227(50), 222(8), 207(5), 181(76), 149(7), 135(100), 121(7), 109(43), 93(14), 79(16), 69(41), 53(9), 41(43).

2,2-Diméthallylmalonate de diéthyle :

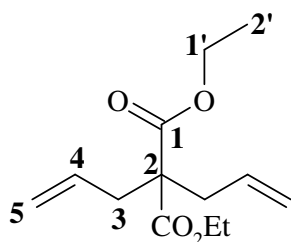


R.M.N. ^1H : 4,8 (s, 2H_5) ; 4,7 (s, 2H_5) ; 4,1 (q, $J=7,2$ Hz, $4\text{H}_{1'}$) ; 2,7 (s, 4H_3) ; 1,6 (s, $6\text{H}_{1''}$) ; 1,2 (t, $J=7,2$ Hz, 6H_2).

R.M.N. ^{13}C : 171,6 (2C_1) ; 141,2 (2C_4) ; 115,2 (2C_5) ; 61,3 ($2\text{C}_{1'}$) ; 57,0 (C_2) ; 40,6 (2C_3) ; 23,7 ($2\text{C}_{1''}$) ; 14,1 (2C_2).

S.M. : 268(4) [M^+], 240(1), 222(30), 194(40), 176(21), 167(67), 149(53), 139(45), 121(100), 108(61), 93(66), 79(38), 67(22), 55(40), 41(36).

2,2-Diallylmalonate de diéthyle :

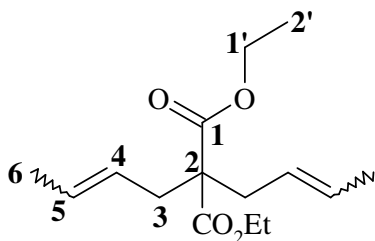


R.M.N. ^1H : 5,6 (ddt, $J=17,0$ Hz, $J=9,5$ Hz et $J=7,5$ Hz, 2H_4) ; 5,1-5,0 (m, 4H_5) ; 4,1 (q, $J=7,1$ Hz, $4\text{H}_{1'}$) ; 2,5 (d, $J=7,5$ Hz, 4H_3) ; 1,2 (t, $J=7,1$ Hz, 6H_2).

R.M.N. ^{13}C : 171,0 (2C_1) ; 132,7 (2C_4) ; 119,4 (2C_5) ; 61,5 ($2\text{C}_{1'}$) ; 57,6 (C_2) ; 37,1 (2C_3) ; 14,5 (2C_2).

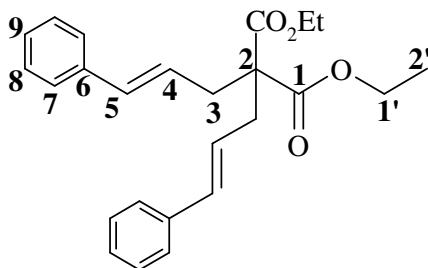
S.M. : 199(12) [P-41], 195(5), 166(19), 160(18), 153(90), 148(17), 138(10), 125(40), 121(23), 108(12), 97(12), 93(100), 91(38), 79(58), 67(34), 55(26), $m(\text{CH}_2\text{CHCH}_2)=41$.

2,2-Dicrotylmalonate de diéthyle : (mélange Z/E = 30/70)



R.M.N. ^1H : 5,5-5,3 (m, 2H_4) ; 5,2-5,0 (m, 2H_5) ; 4,0 (q, $J=7,2$ Hz, $4\text{H}_{1'}$) ; 2,5 (d, $J=7,4$ Hz, 4H_3) ; 2,4 (d, $J=7,2$ Hz, 4H_3) ; 1,5 (d, $J=6,2$ Hz, 6H_6) ; 1,1 (t, $J=7,2$ Hz, 6H_2).

2,2-Dicynnamylmalonate de diéthyle :



R.M.N. ^1H : 7,4-7,2 (m, $10\text{H}_{7,9}$) ; 6,5 (d, $J=15,7$ Hz, 2H_5) ; 6,1 (dt, $J_d=15,7$ Hz et $J_t=7,5$ Hz, 2H_4) ; 4,2 (q, $J=7,1$ Hz, $4\text{H}_{1'}$) ; 2,8 (d, $J=7,5$ Hz, 4H_3) ; 1,2 (t, $J=7,1$ Hz, 6H_2).

R.M.N. ^{13}C : 171,0 (2C_1) ; 137,3 (2C_6) ; 134,2 (2C_5) ; 128,8 (4C_8) ; 126,9 (2C_9) ; 126,3 (4C_7) ; 124,2 (2C_4) ; 61,5 ($2\text{C}_{1'}$) ; 58,2 (C_2) ; 36,8 (2C_3) ; 14,3 (2C_2).

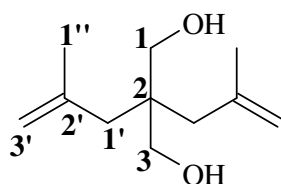
VI.2. Synthèse de diols diallylés par réduction de diesters

La réduction par l'hydruure d'aluminium et de lithium (LiAlH_4) des diesters précédemment préparés conduit à la synthèse des diols diallylés correspondants.

LiAlH_4 (40 mmol) est introduit sous flux d'azote dans un ballon bicol de type Schlenck préalablement taré puis 30 ml de THF anhydre sont ajoutés. Le ballon bicol est équipé d'un barreau aimanté et surmonté d'un réfrigérant relié à un bulleur à son extrémité. Le diester diallylé (20 mmol), en solution dans 10 ml de THF, est additionné goutte à goutte au mélange réactionnel contenant LiAlH_4 en suspension dans le THF.

La réaction terminée, le brut réactionnel est refroidi par un bain d'eau froide et hydrolysé par addition lente d'eau puis d'acide chlorhydrique 1 M. L'ensemble est ensuite extrait par de l'éther diéthylique (3x30 ml), les phases organiques réunies sont lavées par de l'acide chlorhydrique 0,1 M (2x25 ml) puis séchées sur sulfate de magnésium. Le solvant est évaporé à l'évaporateur rotatif afin d'obtenir le diol diallylé sous la forme d'un liquide incolore. Les diesters de départ ayant été purifiés préalablement, les diols obtenus sont assez purs pour être utilisés tels quels pour l'étape de cyclisation.

2,2-Diméthallyl-1,3-propanediol **1s** :

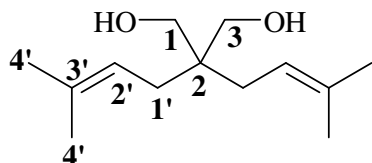


R.M.N. ^1H : 4,9-4,7 (m, $4\text{H}_{3'}$) ; 3,6 (s, 2H_1 et 2H_3) ; 2,1 (s, $4\text{H}_{1'}$) ; 1,8 (s, $6\text{H}_{1''}$).

R.M.N. ^{13}C : 143,6 ($2\text{C}_{2'}$) ; 115,6 ($2\text{C}_{3'}$) ; 68,6 (C_1 et C_3) ; 41,6 (C_2) ; 29,7 ($2\text{C}_{1'}$) ; 25,8 ($2\text{C}_{1''}$).

S.M. : 184(0,2) [M^+] , 166(1), 153(19), 135(4), 128(4), 107(13), 95(38), 93(29), 91(19), 81(45), 79(38), 69(38), 67(36), 55(100).

2,2-Diprényl-1,3-propanediol **1t** :

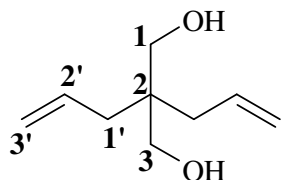


R.M.N. ^1H : 5,2 (t, $J=7,7$ Hz, $2\text{H}_{2'}$) ; 3,6 (s, 2H_1 et 2H_3) ; 2,3 (s, 2H_{OH}) ; 2,0 (d, $J=7,7$ Hz, $4\text{H}_{1'}$) ; 1,7 (s, $6\text{H}_4'$) ; 1,6 (s, $6\text{H}_4''$).

R.M.N. ^{13}C : 134,6 ($2\text{C}_{3'}$) ; 119,8 ($2\text{C}_{2'}$) ; 69,1 (C_1 et C_3) ; 43,7 (C_2) ; 30,5 ($2\text{C}_{1'}$) ; 26,5 ($2\text{C}_{4'}$) ; 18,2 ($2\text{C}_{4''}$).

S.M. : 194(5) [P-18], 181(8), 163(7), 151(6), 133(8), 125(18), 123(15), 121(16), 112(18), 109(25), 107(39), 95(59), 93(34), 91(33), 82(31), 81(32), 79(36), 69(100), 55(60), $m(\text{H}_2\text{O})=18$.

2,2-Diallyl-1,3-propanediol **1u** :

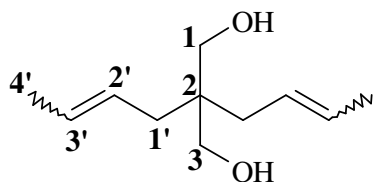


R.M.N. ^1H : 5,8 (ddt, $J_d=17,0$ Hz, $J_d=9,5$ Hz et $J_t=7,5$ Hz, $2\text{H}_{2'}$) ; 5,2-5,0 (m, $4\text{H}_{3'}$) ; 3,5 (s, 2H_1 et 2H_3) ; 3,0 (m, 2H_{OH}) ; 2,1 (d, $J=7,5$ Hz, $4\text{H}_{1'}$).

R.M.N. ^{13}C : 134,3 ($2\text{C}_{2'}$) ; 118,6 ($2\text{C}_{3'}$) ; 68,7 (C_1 et C_3) ; 42,6 (C_2) ; 36,6 ($2\text{C}_{1'}$).

S.M. : 125(46) [P-31], 107(28), 105(22), 97(23), 95(36), 93(53), 91(61), 83(76), 79(98), 69(69), 67(100), 57(52), 55(93), $m(\text{CH}_2\text{OH})=31$.

2,2-Dicrotyl-1,3-propanediol **1v** : (mélange Z/E = 30/70)

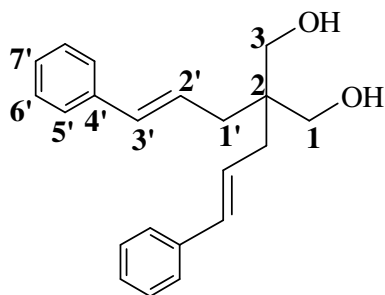


R.M.N. ^1H : 5,6-5,3 (m, $2\text{H}_{2'}$ et 2H_3) ; 3,6 (s, 2H_1 et 2H_3) ; 3,5 (s, 2H_1 et 2H_3) ; 2,6 (s, 2H_{OH}) ; 2,0 (d, $J=5,9$ Hz, 4H_1) ; 1,6 (d, $J=5,1$ Hz, 6H_4).

R.M.N. ^{13}C : 128,6 ($2\text{C}_{2'}$) ; 126,3 (2C_3) ; 68,4 (C_1 et C_3) ; 34,9 (C_2) ; 34,8 (2C_1) ; 18,2 (2C_4).

S.M. : 153(1) [P-31], 135(2), 111(4), 98(8), 97(10), 93(14), 81(36), 79(20), 77(11), 69(17), 67(18), 55(100), $m(\text{CH}_2\text{OH})=31$.

2,2-Dicinnamyl-1,3-propanediol **1w** :



R.M.N. ^1H : 7,4-7,2 (m, $10\text{H}_{5'-7'}$) ; 6,5 (d, $J=15,8$ Hz, 2H_3) ; 6,3 (dt, $J_d=15,8$ Hz et $J_t=7,5$ Hz, 2H_2) ; 3,7 (s, 2H_1 et 2H_3) ; 2,4 (s, 2H_{OH}) ; 2,3 (d, $J=7,5$ Hz, 4H_1).

R.M.N. ^{13}C : 137,5 (2C_4) ; 133,4 (2C_3) ; 128,7 (4C_6) ; 127,4 (2C_7) ; 126,2 (4C_5) ; 125,7 (2C_2) ; 68,5 (C_1 et C_3) ; 43,5 (C_2) ; 35,6 (2C_1).

S.M. : 290(3) [P-18], 272(3), 259(7), 234(2), 218(16), 205(7), 181(16), 155(14), 143(10), 128(18), 117(70), 115(55), 104(18), 91(100), 77(15), 65(11), $m(\text{H}_2\text{O})=18$.

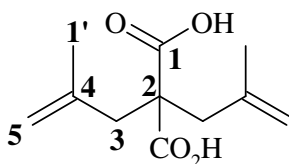
VI.3. Synthèse de d'acides maloniques diallylés par saponification des diesters

Les diacides maloniques diallylés suivants ont été préparés par saponification des diesters correspondants dans de l'éthanol aqueux à 90 °C.

Dans un ballon bicol équipé d'un barreau aimanté et surmonté d'un réfrigérant, des pastilles de soude (50 mmol) sont partiellement dissoutes avec le diester diallylé (10 mmol). L'ajout de 5 ml d'éthanol absolu forme une pâte blanchâtre qui est ensuite dissout par 5 ml d'eau. Le mélange réactionnel est agité à 90 °C pendant 18 h.

En fin de réaction, le mélange réactionnel est hydrolysé par de l'acide chlorhydrique 1 M jusqu'à pH acide. L'ensemble est ensuite extrait par de l'éther diéthylique (3x30 ml), les phases organiques réunies sont lavées par de l'eau saturée en NaCl (2x50 ml) puis séchées sur sulfate de magnésium. Le diacide insaturé est obtenu sous forme de liquide ou de poudre après évaporation du solvant. Lorsque nécessaire, une purification par recristallisation dans le pentane ou l'hexane est effectuée.

Acide 2,2-diméthallylmalonique **11k** :

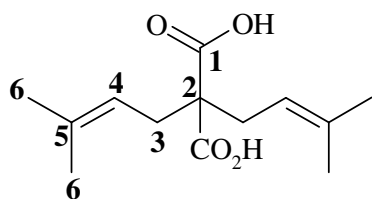


R.M.N. ^1H : 10,5 (s, 2H_{COOH}) ; 4,9-4,7 (m, 4H_5) ; 2,7 (s, 4H_3) ; 1,7 (s, 6H_1).

R.M.N. ^{13}C : 177,1 (2C_1) ; 140,1 (2C_4) ; 115,45 (2C_5) ; 56,9 (C_2) ; 46,2 (2C_3) ; 23,2 (2C_1).

S.M. : 212(5) [M^+], 195(1), 168(10), 153(19), 151(15), 139(23), 135(18), 123(51), 109(91), 107(100), 95(47), 93(46), 81(65), 79(54), 67(75), 59(37), 55(82).

Acide 2,2-diprénylmalonique **11m** :

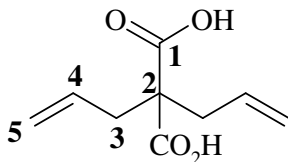


R.M.N. ^1H : 10,6 (s, 2H_{COOH}) ; 4,9 (t, $J=7,4$ Hz, 2H_4) ; 2,6 (d, $J=7,5$ Hz, 4H_3) ; 1,7 (s, 6H_6) ; 1,6 (s, 6H_6).

R.M.N. ^{13}C : 177,9 (2C_1) ; 136,9 (2C_5) ; 117,5 (2C_4) ; 58,4 (C_2) ; 32,6 (2C_3) ; 26,4 (2C_6) ; 18,3 (2C_6).

S.M. : 240(2) [M^+], 216(2), 196(12), 194(14), 179(6), 171(9), 153(34), 135(46), 123(10), 109(19), 107(21), 93(22), 91(18), 79(44), 77(26), 69(100), 55(35).

Acide 2,2-diallylmalonique (acétone- d_6) **11n** :

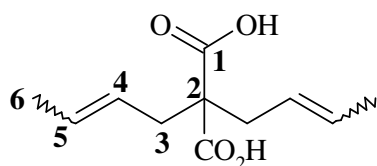


R.M.N. ^1H : 8,0 (s, 2H_{COOH}) ; 5,8 (ddt, $J_d=17,2$ Hz, $J_d=10,0$ Hz et $J_t=7,3$ Hz, 2H_4) ; 5,2-5,0 (m, 4H_5) ; 2,7 (d, $J=7,3$ Hz, 4H_3).

R.M.N. ^{13}C : 172,2 (2C_1) ; 133,8 (2C_4) ; 119,2 (2C_5) ; 57,5 (C_2) ; 37,5 (2C_3).

S.M. : 184(0,1) [M^+], 166(10), 143(11), 138(14), 125(77), 110(10), 97(46), 93(95), 79(100), 67(58), 53(69).

Acide 2,2-dicrotylmalonique **11o** :

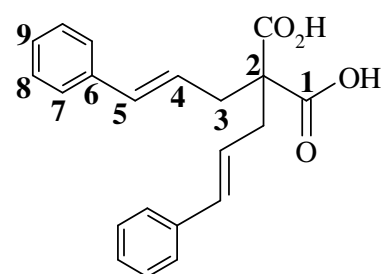


R.M.N. ^1H : 10,2 (s, 2H_{COOH}) ; 5,7-5,4 (m, 2H_4) ; 5,4-5,2 (m, 2H_5) ; 2,6 (d, $J=7,3$ Hz, 2H_3) ; 2,5 (d, $J=7,2$ Hz, 2H_3) ; 1,6 (d, $J=6,2$ Hz, 6H_6).

R.M.N. ^{13}C : 176,9 (2C_1) ; 130,9 (C_4) ; 128,8 (C_4) ; 124,0 (C_5) ; 123,1 (C_5) ; 58,6 (C_2) ; 37,0 (C_3) ; 31,0 (C_3) ; 18,1 (C_6) ; 13,1 (C_6).

S.M. : 212(2) [P-56], 194(6), 166(17), 157(18), 139(54), 121(60), 110(11), 93(48), 81(24), 79(30), 77(26), 65(28), 55(100), $m(\text{CH}_2\text{CHCHCH}_3)=56$.

Acide 2,2-dicynnamylmalonique (acétone- d_6) **11p** :



R.M.N. ^1H : 10,6 (s, 2H_{COOH}) ; 7,4-7,2 (m, $10\text{H}_{7,9}$) ; 6,6 (d, $J=15,8$ Hz, 2H_5) ; 6,3 (dt, $J_d=15,8$ Hz et $J_t=7,5$ Hz, 2H_4) ; 2,9 (d, $J=7,5$ Hz, 4H_3) ;

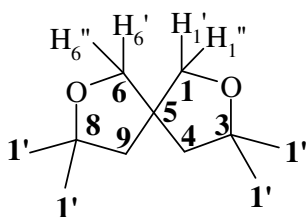
R.M.N. ^{13}C : 172,3 (2C_1) ; 138,3 (2C_6) ; 134,7 (2C_5) ; 129,4 (4C_8) ; 128,2 (2C_9) ; 127,0 (4C_7) ; 125,3 (2C_4) ; 58,3 (C_2) ; 37,0 (2C_3).

S.M. : 291(1) [P-45], 274(2), 245(4), 219(4), 205(87), 201(25), 199(17), 180(14), 167(6), 155(29), 143(19), 128(36), 117(86), 115(85), 104(13), 91(100), 77(33), 65(16), $m(\text{CO}_2\text{H})=45$.

VII. Cyclisation de diols et de diacides doublement insaturés

Le mode opératoire de la cyclisation des diols et des diacides doublement insaturés en présence de triflate métallique et d'acide triflique est semblable à celui décrit pour la cyclisation des alcools insaturés (Partie expérimentale V.1).

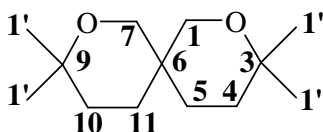
VII.1. Synthèse d'éthers spiranniques

3,3,8,8-tétraméthyl-2,7-dioxaspiro[4.4]nonane **2s** :

R.M.N. ^1H : 3,9 (d, $J=8,5$ Hz, $\text{H}_{1'}$ et $\text{H}_{6'}$) ; 3,7 (d, $J=8,5$ Hz, $\text{H}_{1''}$ et $\text{H}_{6''}$) ; 1,8 (s, 2H_4 et 2H_9) ; 1,3 (s, $6\text{H}_{1'}$) ; 1,2 (s, $6\text{H}_{1''}$).

R.M.N. ^{13}C : 80,2 (C_3 et C_8) ; 76,6 (C_1 et C_6) ; 52,9 (C_5) ; 49,5 (C_4 et C_9) ; 28,9 ($2\text{C}_{1'}$) ; 28,4 ($2\text{C}_{1''}$).

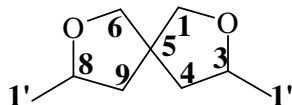
S.M. : 184(0,2) [M^+], 169(100), 124(2), 121(6), 111(83), 98(53), 93(38), 83(27), 77(38), 69(50), 67(38), 59(36), 55(30).

3,3,9,9-tétraméthyl-2,8-dioxaspiro[5.5]undécane **3t** :

R.M.N. ^1H : 3,45 (d, $J=12,0$ Hz, 1H_7 et 1H_1) ; 3,35 (d, $J=12,0$ Hz, 1H_7 et 1H_1) ; 1,7-1,5 (m, 1H_4 et 1H_{10}) ; 1,4 (dd, $J=6,3$ Hz et $J=5,6$ Hz, 2H_5 et 2H_{11}) ; 1,35-1,25 (m, 1H_4 et 1H_{10}) ; 1,12 (s, $6\text{H}_{1'}$) ; 1,10 (s, $6\text{H}_{1''}$).

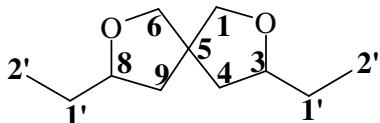
R.M.N. ^{13}C : 71,9 (C_3 et C_9) ; 67,6 (C_7 et C_1) ; 32,2 (C_4 et C_{10}) ; 31,7 (C_6) ; 28,2 (C_5 et C_{11}) ; 27,3 ($2\text{C}_{1'}$) ; 25,9 ($2\text{C}_{1''}$).

S.M. : 212(0,4) [M^+], 197(80), 179(4), 161(10), 138(54), 121(58), 109(87), 95(62), 81(65), 67(100), 55(66).

3,8-diméthyl-2,7-dioxaspiro[4.4]nonane **2u** : (mélange de diastéréoisomères)

R.M.N. ^1H : 4,1 (ddq, $J_d=$ Hz, $J_d=6,3$ Hz et $J_q=6,1$ Hz, H_3 et H_8) ; 3,9-3,5 (m, 2H_1 et 2H_6) ; 2,2-2,0 (m, 1H_4 et 1H_9) ; 1,6-1,4 (m, 1H_4 et 1H_9) ; 1,25 (d, $J=6,1$ Hz, $3\text{H}_{1'}$) ; 1,22 (d, $J=6,1$ Hz, $3\text{H}_{1''}$).

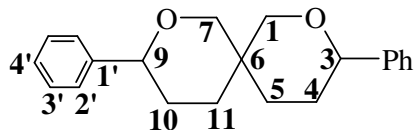
R.M.N. ^{13}C : 78,3-77,9-77,4-76,9 (C_1 et C_6) ; 75,7-75,66-75,63-75,60 (C_3 et C_8) ; 52,33-52,29 (C_5) ; 45,5-45,4-45,2-44,6 (C_4 et C_9) ; 21,6 ($2\text{C}_{1'}$).

3,8-diéthyl-2,7-dioxaspiro[4.4]nonane **2v** : (mélange de diastéréoisomères)

R.M.N. ^1H : 4,0-3,5 (m, 2H_1 , 2H_6 , H_3 et H_8) ; 2,1 (dd, $J=12,4$ Hz et $J=6,2$ Hz, 1H_4) ; 2,0 (dd, $J=13,6$ Hz et $J=7,4$ Hz, 1H_9) ; 1,8-1,4 (m, 1H_4 , 1H_9 et $4\text{H}_{1'}$) ; 0,9 (t, $J=7,4$ Hz, $6\text{H}_{2'}$).

R.M.N. ^{13}C : 81,3 et 81,1 (C_3 et C_8) ; 77,8-77,7-77,1-76,6 (C_1 et C_6) ; 51,7 et 51,8 (C_5) ; 43,3-43,2-42,9-42,1 (C_4 et C_9) ; 29,2 et 29,1 ($2\text{C}_{1'}$) ; 11,7 ($2\text{C}_{2'}$).

S.M. : 184(0,4) [M^+], 155(86), 137(6), 111(18), 97(100), 93(21), 83(18), 81(24), 79(15), 69(59), 67(36), 55(52).

3,9-diphényl-2,8-dioxaspiro[5.5]undécane **2w** : (mélange de diastéréoisomères)

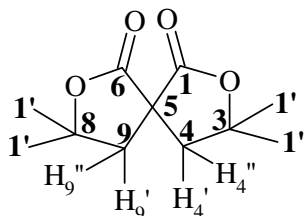
R.M.N. ^1H : 7,5-7,0 (m, $10\text{H}_{2',4'}$) ; 4,6-4,2 (m, H_3 et H_9) ; 3,7-3,3 (m, 2H_1 et 2H_7) ; 2,0-1,3 (m, 2H_4 , 2H_5 , 2H_{10} et 2H_{11}).

R.M.N. ^{13}C : 143,5-143,4 ($2\text{C}_{1'}$) ; 128,9-128,8 ($4\text{C}_{3'}$) ; 127,9-127,8 ($2\text{C}_{4'}$) ; 126,4-126,2 ($4\text{C}_{2'}$) ; 81,4-81,2-81,1-80,8 (C_3 et C_9) ; 73,2-72,7 (C_1 et C_7) ; 51,3 et 51,2 (C_6) ; 35,1-33,9-32,2-31,9-30,8-30,1-29,8-29,5 (C_4 , C_5 , C_{10} et C_{11}).

S.M. : 308(0,9) [M^+], 277(3), 259(4), 191(3), 173(8), 157(7), 143(11), 129(11), 117(30), 115(14), 104(100), 91(57), 77(30), 67(29), 55(10).

VII.2. Synthèse de spirodilactones

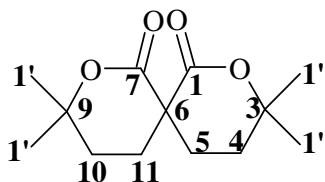
VII.2.1. Spirodilactones synthétisées

3,3,8,8-tétraméthyl-2,7-dioxaspiro[4,4]nonane-1,6-dione **12k** :

R.M.N. ^1H : 2,8 (d, $J=13,5$ Hz, H_4 et H_9) ; 2,1 (d, $J=13,5$ Hz, H_4 et H_9) ; 1,5 (s, 6H_1) ; 1,4 (s, 6H_1).

R.M.N. ^{13}C : 174,5 (C_1 et C_6) ; 84,0 (C_3 et C_8) ; 55,5 (C_5) ; 48,2 (C_4 et C_9) ; 29,7 (2C_1) ; 28,9 (2C_1).

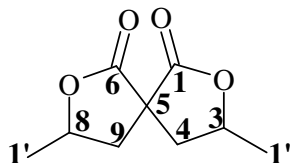
S.M. : 212(4) [M^+], 197(29), 179(11), 168(58), 153(68), 135(14), 123(26), 109(82), 107(81), 95(87), 91(28), 81(88), 67(100), 59(50), 55(36).

3,3,9,9-tétraméthyl-2,8-dioxaspiro[5,5]undécane-1,7-dione **14m** :

R.M.N. ^1H : 2,6-2,4 (m, 1H_5 et 1H_{11}) ; 2,0-1,6 (m, 1H_4 , 1H_5 , 2H_{10} et 2H_{11}) ; 1,45 (s, 6H_1) ; 1,35 (s, 6H_1).

R.M.N. ^{13}C : 171,1 (C_1 et C_7) ; 83,7 (C_3 et C_9) ; 48,6 (C_6) ; 30,7 (C_4 et C_{10}) ; 30,0 (C_5 et C_{11}) ; 29,6 (2C_1) ; 28,5 (2C_1).

S.M. : 225(4) [P-15], 196(3), 172(7), 163(9), 155(15), 141(100), 135(7), 128(14), 125(70), 123(65), 107(8), 95(89), 81(31), 79(27), 69(58), 55(52), $m(\text{CH}_3)=15$.

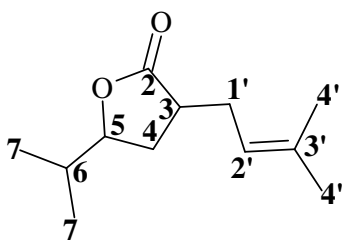
3,8-diméthyl-2,7-dioxaspiro[4,4]nonane-1,6-dione **12n** : (mélange de diastéréoisomères)

R.M.N. ^1H : 4,8-4,5 (m, H_3 et H_8) ; 2,83 (dd, $J=13,0$ Hz et $J=6,1$ Hz, 1H_4 ou 1H_9) ; 2,81 (dd, $J=13,0$ Hz et $J=5,7$ Hz, 1H_9 ou 1H_4) ; 2,6 (dd, $J=13,4$ Hz et $J=8,1$ Hz, 1H_4 ou 1H_9) ; 2,4 (dd, $J=13,4$ Hz et $J=6,8$ Hz, 1H_9 ou 1H_4) ; 1,55 (d, $J=6,2$ Hz, 3H_1) ; 1,45 (d, $J=6,4$ Hz, 3H_1).

R.M.N. ^{13}C : 174,2 et 174,0 (C_1 et C_6) ; 76,4 et 75,4 (C_3 et C_8) ; 54,3 (C_5) ; 40,8 et 40,0 (C_4 et C_9) ; 21,3 et 20,9 (2C_1).

S.M. : 156(27) [P-28], 140(12), 125(16), 113(78), 95(68), 81(42), 79(51), 67(100), 53(46), 43(76), $m(\text{CO})=28$.

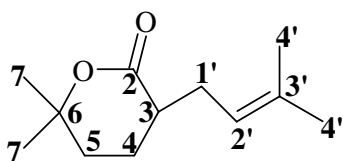
VII.2.2. Lactones issues d'une décarboxylation et/ou d'un réarrangement

5-Isopropyl-3-prényldihydrofuran-2-one **12m** : (mélange des deux diastéréoisomères)

R.M.N. ^1H : 5,1-4,9 (m, H_2) ; 4,0 (ddd, $J=10,6$ Hz, $J=7,6$ Hz et $J=5,6$ Hz, H_5) ; 2,7-2,4 (m, H_3) ; 2,4-1,6 (m, 2H_1 , 2H_4 et H_6) ; 1,6 (s, 3H_4) ; 1,5 (s, 3H_4) ; 1,0 (d, $J=6,6$ Hz, 3H_7) ; 0,85 (d, $J=6,8$ Hz, 3H_7).

R.M.N. ^{13}C : 179,1 (C_2) ; 134,9 (C_3) ; 120,6 (C_2) ; 84,2 (C_5) ; 41,8 (C_3) ; 33,4 (C_6) ; 32,5 (C_4) ; 28,7 (C_1) ; 26,1 (C_4) ; 19,0 (C_4) ; 18,2 (C_7) ; 17,7 (C_7).

S.M. : 196(17) [M^+], 181(2), 153(32), 135(11), 128(40), 126(41), 111(67), 109(29), 95(22), 81(100), 73(33), 69(87), 56(85).

3-Prényl-7,7-Diméthyltétrahydropyran-2-one **13m** :

R.M.N. ^1H : 5,1-4,9 (m, H_2) ; 2,6-1,6 (m, H_3 , 2H_1 , 2H_4 et 2H_5) ; 1,6 (s, 3H_4) ; 1,5 (s, 3H_4) ; 1,4 (s, 3H_7) ; 1,3 (s, 3H_7).

R.M.N. ^{13}C : 172,9 (C_2) ; 133,4 (C_3) ; 120,0 (C_2) ; 81,2 (C_6) ; 39,2 (C_3) ; 32,9 (C_5) ; 29,2 (C_1) ; 29,0 (C_4) ; 27,1 (C_7) ; 24,9 (C_4) ; 21,2 (C_7) ; 17,1 (C_4).

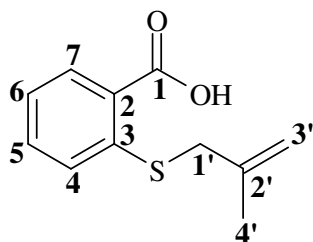
S.M. : 196(8), 181(7), 153(16), 140(5), 135(8), 128(18), 111(30), 109(37), 107(35), 95(65), 81(100), 79(42), 77(25), 69(92), 67(45), 56(77).

VIII. Synthèse d'autres hétérocycles soufrés

VIII.1. Alkylation de l'acide thiosalicylique et de l'acide thiolactique

Le carbonate de potassium (55 mmol) est introduit dans un ballon de type Schlenk qui est ensuite purgé trois fois avec de l'azote. Sous flux d'azote sortant sont ajoutés 200 ml de DMF distillé, l'acide thiosalicylique ou l'acide thiolactique (50 mmol) et le chlorure ou bromure d'allyle substitué (50 mmol). Le bicol est surmonté d'un réfrigérant relié à un bulleur et le mélange réactionnel est agité à température ambiante toute la nuit.

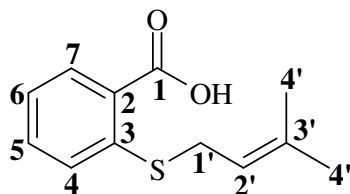
En fin de réaction, le brut réactionnel est hydrolysé par de l'acide chlorhydrique 1 M jusqu'à pH acide avant d'être extrait à l'éther diéthylique (3×100 ml). Les phases organiques réunies sont ensuite lavées par de l'acide chlorhydrique 0,1 M (2×50 ml) pour éliminer le DMF résiduel. La phase étherée est alors séchée sur sulfate de magnésium avant d'être évaporée à l'évaporateur rotatif pour conduire à l'acide thioallylique correspondant. L'acide est purifié soit par lavage basique soit par recristallisation dans le pentane ou l'hexane.

Acide 2-méthallylthiobenzoïque **46** :

R.M.N. ^1H : 8,1 (dd, $J=7,8$ Hz et $J=1,4$ Hz, H_7) ; 7,5-7,2 (m, 3H_4) ; 5,0 (s, 1H_3) ; 4,9 (s, 1H_3) ; 3,5 (s, 2H_1) ; 1,8 (s, 3H_4).

R.M.N. ^{13}C : 169,9 (C_1) ; 141,7 (C_3) ; 139,5 (C_2) ; 132,7 (C_5) ; 132,1 (C_7) ; 126,9 (C_2 et C_4) ; 124,2 (C_6) ; 114,5 (C_3) ; 40,1 (C_1) ; 21,4 (C_4).

S.M. : 210(9) [$\text{P}+2$], 208(100) [M^+], 191(6), 175(7), 161(15), 153(45), 147(11), 136(33), 129(11), 108(28), 97(14), 91(8), 82(11), 77(15), 69(25), 65(19), 55(79).

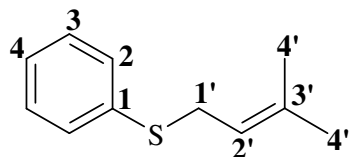
Acide 2-prénylthiobenzoïque **47** :

R.M.N. ^1H : 7,9 (dd, $J=7,7$ Hz et $J=1,4$ Hz, H_7) ; 7,3-7,5 (m, H_5 et H_6) ; 7,1 (dd, $J=7,0$ Hz et $J=1,6$ Hz, H_4) ; 5,2 (t, $J=7,6$ Hz, H_2) ; 3,5 (d, $J=7,6$ Hz, 2H_1) ; 1,6 (s, 6H_4).

R.M.N. ^{13}C : 168,1 (C_1) ; 144,0 (C_3) ; 138,1 (C_3) ; 133,5 (C_5) ; 132,5 (C_7) ; 129,1 (C_2) ; 127,5 (C_4) ; 124,9 (C_6) ; 119,8 (C_2) ; 29,1 (C_1) ; 26,2 (C_4) ; 18,3 (C_4).

S.M. : 224(1) [$\text{P}+2$], 222(15) [M^+], 154(33), 136(33), 108(13), 97(11), 91(3), 82(7), 77(6), 69(100), 65(11), 53(19).

3-méthyl-2-buténylthiobenzène 52 :

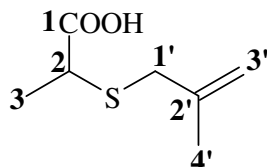


R.M.N. ^1H : 7,4-7,1 (m, $5\text{H}_{2,4}$) ; 5,3 (t, $J=7,7$ Hz, 1H_2) ; 3,5 (d, $J=7,7$ Hz, 2H_1) ; 1,7 (s, $3\text{H}_{4'}$) ; 1,6 (s, $3\text{H}_{4'}$).

R.M.N. ^{13}C : 137,4 (C_1) ; 137,3 (C_3) ; 136,8 (2C_3) ; 129,1 (2C_2) ; 126,4 (C_4) ; 119,7 (C_2) ; 32,6 ($\text{C}_{1'}$) ; 26,1 ($\text{C}_{4'}$) ; 18,1 ($\text{C}_{4'}$).

S.M. : 180(1) [P+2], 178(14) [M^+], 123(2), 110(58), 91(1), 84(3), 77(5), 69(100), 65(18), 51(9).

Acide 2-méthallylthiopropanoïque 54 :



R.M.N. ^1H : 10,0 (s, H_{COOH}) ; 4,8 (~s, 2H_3) ; 3,4 (d, $J=13,5$ Hz, 1H_1) ; 3,3 (q, $J=7,2$ Hz, H_2) ; 3,1 (d, $J=13,5$ Hz, 1H_1) ; 1,8 (s, $3\text{H}_{4'}$) ; 1,4 (d, $J=7,2$ Hz, 3H_3).

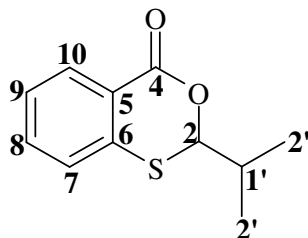
R.M.N. ^{13}C : 180,1 (C_1) ; 140,7 (C_2) ; 115,0 (C_3) ; 40,0 (C_2) ; 39,8 ($\text{C}_{1'}$) ; 21,2 ($\text{C}_{4'}$) ; 17,1 (C_3).

S.M. : 162(2) [P+2], 160(27) [M^+], 128(2), 115(5), 99(3), 87(100), 81(13), 74(14), 73(9), 59(30), 55(49).

VIII.2. Cyclisation des alcools et acides insaturés soufrés correspondants

Le mode opératoire est identique à celui de la cyclisation des alcools et acides insaturés (Partie expérimentale V.1.).

2-Isopropyl-benzo-1,3-oxathian-4-one 48 :

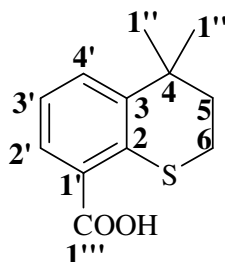


R.M.N. ^1H : 8,1 (dd, $J=7,8$ Hz et $J=1,5$ Hz, H_{10}) ; 7,5-7,2 (m, $3\text{H}_{7,9}$) ; 5,3 (d, $J=5,3$ Hz, H_2) ; 2,0 (m, $\text{H}_{1'}$) ; 1,1 (d, $J=6,9$ Hz, $3\text{H}_{2'}$) ; 1,06 (d, $J=6,9$ Hz, $3\text{H}_{2'}$).

R.M.N. ^{13}C : 172,1 (C_4) ; 139,1 (C_5) ; 133,9 (C_9) ; 132,9 (C_7) ; 128,3 (C_{10}) ; 126,9 (C_8) ; 124,8 (C_6) ; 89,1 (C_2) ; 33,0 ($\text{C}_{1'}$) ; 18,8 ($\text{C}_{2'}$) ; 18,6 ($\text{C}_{2'}$).

S.M. : 208(4) [M^+], 165(2), 138(6), 136(100), 108(21), 82(5), 69(10), 65(4).

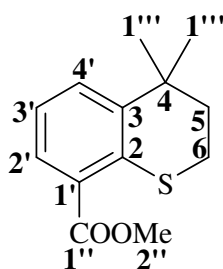
Acide 4,4-diméthylthiochromane-1'-carboxylique 50 :



R.M.N. ^1H : 8,0 (dd, $J=7,7$ Hz et $J=1,4$ Hz, $\text{H}_{2'}$) ; 7,6 (dd, $J=8,0$ Hz et $J=1,5$ Hz, $\text{H}_{4'}$) ; 7,1 (dd, $J=7,8$ Hz et $J=7,8$ Hz, H_3) ; 3,0 (m, 2H_6) ; 2,0 (m, 2H_5) ; 1,4 (s, $6\text{H}_{1''}$).

R.M.N. ^{13}C : 172,1 ($\text{C}_{1''}$) ; 144,2 (C_1) ; 138,1 (C_2) ; 132,0 ($\text{C}_{2'}$) ; 130,9 (C_3) ; 126,2 (C_3) ; 123,3 ($\text{C}_{4'}$) ; 37,5 (C_6) ; 34,0 (C_4) ; 31,5 ($2\text{C}_{1''}$) ; 23,8 (C_5).

4,4-diméthylthiochromane-1'-carboxylate de méthyle **51** :

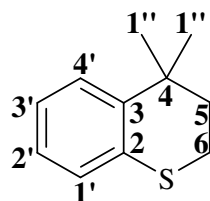


R.M.N. ^1H : 7,6 (dd, $J=7,7$ Hz et $J=1,4$ Hz, $\text{H}_{2'}$) ; 7,5 (dd, $J=7,9$ Hz et $J=1,5$ Hz, $\text{H}_{4'}$) ; 7,0 (dd, $J=7,9$ Hz et $J=7,7$ Hz, $\text{H}_{3'}$) ; 3,8 (s, $3\text{H}_{2''}$) ; 2,9-2,8 (m, 2H_6) ; 1,9-1,8 (m, 2H_5) ; 1,3 (s, $6\text{H}_{1''}$).

R.M.N. ^{13}C : 171,4 ($\text{C}_{1''}$) ; 144,2 ($\text{C}_{1'}$) ; 136,6 (C_2) ; 131,9 ($\text{C}_{2'}$) ; 131,0 (C_3) ; 126,2 ($\text{C}_{3'}$) ; 123,3 ($\text{C}_{4'}$) ; 52,5 ($\text{C}_{2''}$) ; 37,6 (C_6) ; 37,5 (C_4) ; 31,5 ($2\text{C}_{1''}$) ; 23,8 (C_5).

S.M. : 238(3) [P+2], 236(27) [M^+], 221(4), 205(7), 189(100), 175(8), 161(17), 147(22), 134(11), 128(21), 115(16), 103(6), 89(7), 77(7), 69(6).

4,4-Diméthylthiochromane **53** :

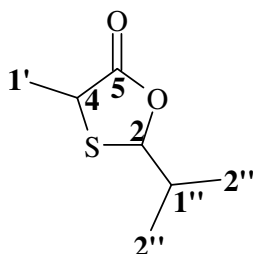


R.M.N. ^1H : 7,4-7,0 (m, $4\text{H}_{1'-4'}$) ; 3,1-3,0 (m, 2H_6) ; 2,0-1,9 (m, 2H_5) ; 1,3 (s, $6\text{H}_{1''}$).

R.M.N. ^{13}C : 142,4 (C_3) ; 132,2 (C_2) ; 127,0 ($\text{C}_{1'}$) ; 126,9 ($\text{C}_{2'}$) ; 126,4 ($\text{C}_{3'}$) ; 124,5 ($\text{C}_{4'}$) ; 38,2 (C_5) ; 33,4 (C_4) ; 30,7 ($2\text{C}_{1''}$) ; 23,6 (C_6).

S.M. : 180(4) [P+2], 178(58) [M^+], 163(100), 149(12), 147(14), 135(55), 130(46), 115(18), 103(5), 91(18), 77(11), 65(6).

2-Isopropyl-4-méthyl-1,3-oxathiolan-5-one **55** : isomère A (en mélange avec l'isomère B)

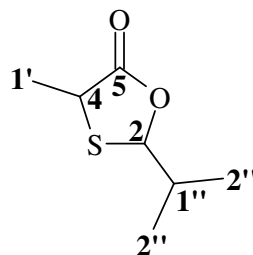


R.M.N. ^1H : 5,2 (d, $J=6,6$ Hz, H_2) ; 3,8 (q, $J=7,1$ Hz, H_4) ; 2,0 (oct, $J=6,6$ Hz, $\text{H}_{1''}$) ; 1,51 (d, $J=7,1$ Hz, $3\text{H}_{1'}$) ; 1,0 (d, $J=6,6$ Hz, $6\text{H}_{2''}$) ;

R.M.N. ^{13}C : 176,8 (C_5) ; 85,3 (C_2) ; 40,8 (C_4) ; 35,0 ($\text{C}_{1''}$) ; 19,5 ($\text{C}_{2''}$) ; 18,2 ($\text{C}_{2''}$) ; 17,1 ($\text{C}_{1'}$).

S.M. : 162(2) [P+2], 160(31) [M^+], 117(67), 89(100), 88(93), 73(16), 71(39), 60(96), 55(22).

2-Isopropyl-4-méthyl-1,3-oxathiolan-5-one **55** : isomère B (en mélange avec l'isomère A)

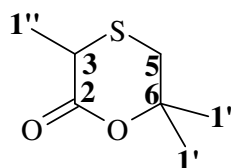


R.M.N. ^1H : 5,13 (d, $J=6,6$ Hz, H_2) ; 3,9 (q, $J=7,0$ Hz, H_4) ; 2,0 (oct, $J=6,6$ Hz, $\text{H}_{1''}$) ; 1,47 (d, $J=7,0$ Hz, $3\text{H}_{1'}$) ; 0,93 (d, $J=6,6$ Hz, $6\text{H}_{2''}$) ;

R.M.N. ^{13}C : 175,7 (C_5) ; 85,3 (C_2) ; 41,5 (C_4) ; 33,9 ($\text{C}_{1''}$) ; 18,6 ($\text{C}_{2''}$) ; 17,6 ($\text{C}_{2''}$) ; 17,1 ($\text{C}_{1'}$).

S.M. : 162(2) [P+2], 160(44) [M^+], 117(87), 89(100), 88(93), 73(18), 71(46), 60(96), 55(24).

3,6,6-Triméthyl-1,4-oxathian-2-one **56** : (en mélange en faible proportion avec **55**, signaux trop faibles pour analyse du ^1H et ^{13}C)



S.M. : 162(1) [P+2], 160(14) [M^+], 116(7), 101(10), 87(5), 74(30), 73(18), 60(100), 56(88).

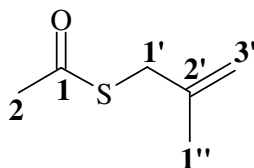
IX. Synthèse de thiolactones

IX.1. Synthèse des thioesters allyliques

Le carbonate de potassium est introduit dans un ballon de type Schlenk qui est ensuite purgé trois fois avec de l'azote (vide/azote). Sous flux d'azote sortant sont ajoutés le DMF distillé, l'acide thioacétique (50 mmol) et le chlorure ou bromure d'allyle substitué. Le bicol est surmonté d'un réfrigérant relié à un bulleur et le mélange réactionnel est agité à température ambiante toute la nuit.

En fin de réaction, le brut réactionnel est hydrolysé par de l'acide chlorhydrique 1 M jusqu'à pH acide avant d'être extrait à l'éther diéthylique (3×100 ml). Les phases organiques réunies sont ensuite lavées par de l'acide chlorhydrique 0,1 M (2×50 ml) pour éliminer le DMF résiduel. La phase étherée est alors séchée sur sulfate de magnésium avant d'être évaporée à l'évaporateur rotatif. Les produits sont utilisés par la suite sans purification préalable.

Thioacétate de méthallyle **57** :

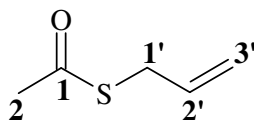


R.M.N. ^1H : 4,9 (s, 1H_{3'}) ; 4,8 (s, 1H_{3'}) ; 3,5 (s, 2H_{1'}) ; 2,3 (s, 3H₂) ; 1,7 (s, 3H_{1''}).

R.M.N. ^{13}C : 195,6 (C₁) ; 141,1 (C_{2'}) ; 114,4 (C_{3'}) ; 36,4 (C₂) ; 30,8 (C_{1'}) ; 21,6 (C_{1''}).

S.M. : 130(5) [M⁺], 115(2), 97(4), 88(100), 85(100), 73(18), 71(10), 59(32), 55(80).

Thioacétate d'allyle **60** :



R.M.N. ^1H : 5,8 (ddt, $J=17,0$ Hz, $J=10,0$ Hz et $J=7,0$ Hz, H_{2'}) ; 5,3-5,0 (m, 2H_{3'}) ; 3,5 (d, $J=7,0$ Hz, 2H_{1'}) ; 2,3 (s, 3H₂).

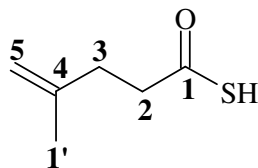
IX.2. Réactions de thio-Ireland-Claisen

Dans un Schlenk purgé à l'azote, la diisopropylamine (7,5 mmol) est introduite dans 5 ml de THF. Le mélange réactionnel est alors refroidi par un bain de glace à 0°C puis une solution de butyllithium à 1,6M (4 ml) est additionné goutte à goutte. Le mélange est ensuite porté à -78 °C à l'aide d'un slurry acétate d'éthyle/azote liquide et le chlorure de triméthylsilyle (1,1 à 10 éq.) est ajouté goutte à goutte. Puis, le thioester allylique (5 mmol) dilué dans 5 ml de THF est additionné lentement goutte à goutte. Le mélange est agité environ 1 heure puis on laisse revenir à température ambiante avant de chauffer au reflux du THF jusqu'à disparition complète du thioester allylique.

En fin de réaction, le mélange est hydrolysé par 20 ml de NaOH 1M, puis extrait par de l'éther diéthylique (1×30 ml) pour enlever le thioester allylique qui n'a pas réagi. La phase aqueuse est ensuite acidifiée par de l'acide chlorhydrique 1M, puis extraite par de l'éther diéthylique (3×20 ml). Les phases organiques réunies sont séchées sur MgSO₄ et les thioacides correspondants sont obtenus après évaporation du solvant. La purification par lavage

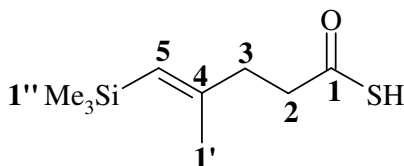
basique est satisfaisante. Les thioacides sont ensuite utilisés sans purification supplémentaire. Les thioacides ayant une forte tendance à s'oxyder, l'étape de cyclisation est entreprise le plus rapidement possible.

Acide 4-méthylthio-4-penténoïque 58 :



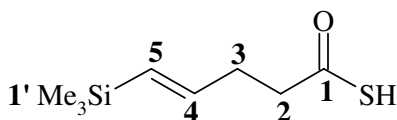
R.M.N. ^1H : 4,9 (s, 1H_s) ; 4,8 (s, 1H_s) ; 2,7-2,6 (m, 2H₂) ; 2,4-2,2 (m, 2H₃) ; 1,6 (s, 3H_{1'}).
S.M. : 132(2) [P+2], 130(43) [M⁺], 115(26), 97(5), 87(24), 75(25), 70(51), 59(26), 55(100).

Acide 4-méthyl-5-triméthylsilylthio-4-penténoïque 59 :



R.M.N. ^1H : 5,1 (s, H₅) ; 2,7-2,6 (m, 2H₂) ; 2,4-2,2 (m, 2H₃) ; 1,7 (s, 3H_{1'}) ; 0,0 (9H_{1''}).
S.M. : 202(1) [M⁺], 187(3), 169(3), 142(2), 133(6), 97(10), 91(25), 73(100), 69(24), 55(10).

Acide 5-triméthylsilylthio-4-penténoïque 61 :

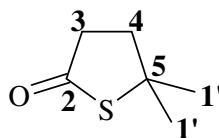


R.M.N. ^1H : 6,0 (dt, Jd=18,6 Hz et Jt=5,8 Hz, H₄) ; 5,6 (d, J=18,6 Hz, H₅) ; 4,5 (s, H_{COSH}) ; 2,7 (t, J=6,9 Hz, 2H₂) ; 2,4 (td, Jt=6,9 Hz et Jd=5,8 Hz, 2H₃) ; 0,0 (s, 9H_{1''}).
R.M.N. ^{13}C : 198,4 (C₁) ; 144,5 (C₄) ; 133,1 (C₅) ; 45,9 (C₂) ; 32,9 (C₃) ; 0,0 (3C_{1''}).
S.M. : 188(1) [M⁺], 187(2), 173(14), 155(16), 139(12), 115(4), 111(12), 97(22), 91(100), 83(67), 73(78), 61(34), 58(30), 53(25), 43(81).

IX.3. Synthèse de thiolactones

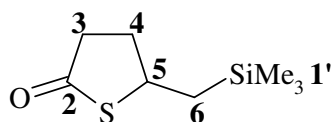
Le mode opératoire est identique à celui décrit pour la cyclisation des alcools insaturés (Partie expérimentale V.1.).

5-diméthyl-dihydrothiophen-2-one 62 :



R.M.N. ^1H : 3,2 (t, J=7,9 Hz, 2H₃) ; 2,1 (t, J=7,9 Hz, 2H₄) ; 1,5 (s, 6H_{1''}).
R.M.N. ^{13}C : 209,0 (C₂) ; 60,3 (C₅) ; 45,5 (C₃) ; 36,5 (C₄) ; 27,6 (2C_{1''}).
S.M. : 132(4) [P+2], 130(72) [M⁺], 115(7), 97(16), 87(9), 72(67), 69(64), 55(100).

5-triméthylsilylméthyl-dihydrothiophen-2-one 63 :

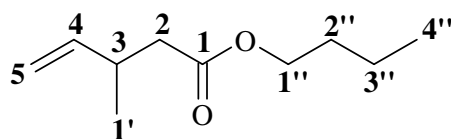


R.M.N. ^1H : 3,9 (dtd, Jd=9,7 Hz, Jt=7,6 Hz et Jd=5,0 Hz, H₅) ; 2,6-2,4 (m, 2H₃) ; 1,9-1,6 (m, 2H₄) ; 0,0 (s, 9H_{1''}).
R.M.N. ^{13}C : 209,8 (C₂) ; 49,4 (C₅) ; 43,9 (C₃) ; 37,0 (C₄) ; 25,9 (C₆) ; 0,0 (3C_{1''}).
S.M. : 188(1) [M⁺], 173(7), 155(2), 146(4), 133(13), 128(4), 106(3), 90(22), 83(12), 73(100), 55(60).

X. Synthèse de l'oxyde de rose, du Dorémox[®] et d'un analogue

X.1. Synthèse de l'intermédiaire aldéhydique 79

Dans une première étape, l'acide 3-méthyl-4-penténoïque commercial (45 mmol) est estérifié par de l'iodure de butyle en présence de carbonate de potassium (48 mmol) dans le DMF à 60°C pendant 2h. L'extraction est classique (HCl 1M / Et₂O) et conduit à l'ester désiré avec un rendement de 91%.

3-méthyl-4-penténoate de butyle 86 :

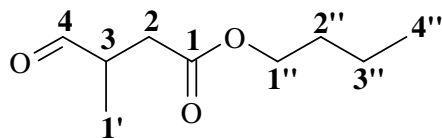
R.M.N. ¹H : 5,8 (ddd, $J=17,2$ Hz, $J=10,3$ Hz et $J=7,0$ Hz, H₄) ; 5,1-4,9 (m, 2H₅) ; 4,0 (t, $J=6,7$ Hz, 2H_{1''}) ; 2,7 (~sept, H₃) ; 2,3 (dd, $J=22,3$ Hz et $J=14,8$ Hz, 1H₂) ; 2,25 (dd, $J=22,3$ Hz et $J=14,8$ Hz, 1H₂) ; 1,7-1,5 (m, 2H_{2''}) ; 1,5-1,3 (m, 2H_{3''}) ; 0,95 (d, $J=7,0$ Hz, 3H_{1'}) ; 0,85 (t, $J=7,3$ Hz, 3H_{4''}).

R.M.N. ¹³C : 172,7 (C₁) ; 142,6 (C₄) ; 113,4 (C₅) ; 64,3 (C_{1''}) ; 41,5 (C₂) ; 34,6 (C₃) ; 30,8 (C_{2''}) ; 19,8 (C_{1'}) ; 19,3 (C_{3''}) ; 13,8 (C_{4''}).

S.M. : 170(2) [M⁺], 127(2), 114(75), 97(82), 86(12), 81(7), 71(69), 69(100), 68(98), 57(80), 55(93).

La deuxième étape constitue un clivage oxydant de la fonction alcène conduisant à l'aldéhyde correspondant.

Une quantité catalytique de chlorure de ruthénium (RuCl₃, 3,5%) et l'ester (40 mmol) sont introduits dans une solution eau/acétonitrile 1/6. Le métaperiodate de sodium (80 mmol) est ajouté par petites fractions au mélange réactionnel. Après une heure de réaction, la réaction est hydrolysée par une solution saturée de thiosulfate de sodium (100 ml) et extraite par de l'éther diéthylique (3x50 ml). Les phases organiques réunies sont lavées par une solution saturée de thiosulfate de sodium et séchées sur MgSO₄. Après évaporation du solvant, l'aldéhyde est obtenu en mélange avec une petite quantité d' α -diol correspondant. Le traitement de ce mélange par du periodate de sodium supporté sur silice, à température ambiante, dans le dichlorométhane pendant une heure permet de convertir l' α -diol en aldéhyde. L'aldéhyde attendu est obtenu avec un rendement de 86% et une pureté supérieure à 95%.

3-Méthyl-4-oxo-butanoate de butyle 79 :

R.M.N. ¹H : 9,7 (d, $J=0,4$ Hz, H₄) ; 4,1 (t, $J=6,7$ Hz, 2H_{1''}) ; 2,9-2,6 (m, 2H₂) ; 2,5-2,3 (m, H₃) ; 1,7-1,5 (m, 2H_{2''}) ; 1,5-1,3 (m, 2H_{3''}) ; 1,2 (d, $J=7,3$ Hz, 3H_{1'}) ; 0,9 (t, $J=7,3$ Hz, 3H_{4''}).

R.M.N. ¹³C : 203,2 (C₄) ; 172,3 (C₁) ; 65,0 (C_{1''}) ; 43,0 (C₃) ; 35,4 (C₂) ; 31,0 (C_{2''}) ; 19,5 (C_{3''}) ; 14,1 (C_{1'}) ; 13,8 (C_{4''}).

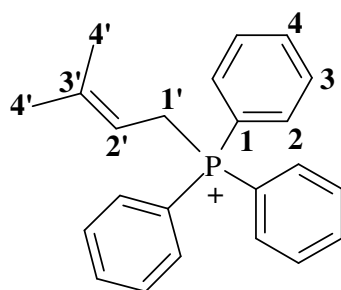
S.M. : 144(9) [P-28], 116(2), 99(100), 88(70), 73(86), 71(44), 70(32), 57(69), $m(CO)=28$.

X.2. Synthèse des esters 81, 84 et 88

X.2.1. Synthèse du sel de phosphonium

Dans un ballon contenant 70 ml de toluène sont introduits le bromure d'alkyle (40 mmol) et la triphénylphosphine (40 mmol). Le mélange réactionnel est agité et chauffé à 110°C pendant 18 h (2 jours dans le cas du chlorure de benzyltriphénylphosphonium). Après refroidissement du mélange réactionnel, filtration et lavage au toluène froid, le sel de phosphonium désiré est obtenu sous la forme d'une poudre blanche. Cette poudre est ensuite séchée sous vide toute la nuit. Les puretés évaluées par RMN sont supérieures à 95%.

Bromure de prényltriphénylphosphonium 80 :

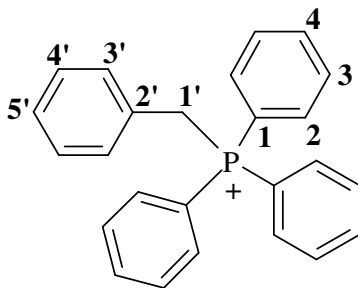


R.M.N. ^1H : 7,9-7,6 (m, 15H_{2-4}) ; 5,2-5,0 (m, H_2') ; 4,5 (dd, $J=14,6$ Hz et $J=7,8$ Hz, $2\text{H}_1'$) ; 1,7 (d, $J=5,7$ Hz, $3\text{H}_4'$) ; 1,3 (d, $J=3,7$ Hz, $3\text{H}_4'$).

R.M.N. ^{13}C : 143,8 ($\text{C}_{3'}$) ; 135,2 (3C_1) ; 133,9 (6C_3) ; 130,6 (6C_2) ; 118,9 (3C_4) ; 108,3 ($\text{C}_{2'}$) ; 26,1 ($1\text{C}_4'$) ; 24,9 (C_1') ; 18,6 ($1\text{C}_4'$).

R.M.N. ^{31}P : 21,5 (s).

Chlorure de benzyltriphénylphosphonium 83 :

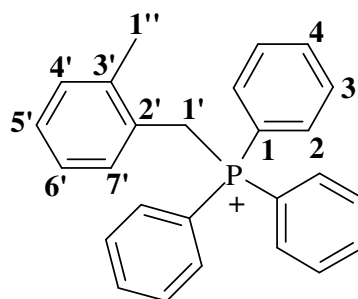


R.M.N. ^1H : 7,8-7,5 (m, 15H_{2-4}) ; 7,2-6,9 (m, $5\text{H}_{3',5'}$) ; 5,5 (d, $J=14,5$ Hz, $2\text{H}_1'$).

R.M.N. ^{13}C : 135,3 (3C_1) ; 134,9 (6C_3) ; 133,1 ($\text{C}_{2'}$) ; 131,9 ($2\text{C}_4'$) ; 130,6 (6C_2) ; 129,2 ($2\text{C}_{3'}$) ; 128,8 (C_5') ; 119,2 (3C_4) ; 31,5 (C_1').

R.M.N. ^{31}P : 24,6 (s).

Chlorure d'*ortho*-méthylbenzyltriphénylphosphonium 87 :



R.M.N. ^1H : 7,9-7,6 (m, 15H_{2-4}) ; 7,3-6,9 (m, $4\text{H}_{4',7'}$) ; 5,2 (d, $J=14,0$ Hz, $2\text{H}_1'$) ; 1,7 (s, $3\text{H}_{1''}$).

R.M.N. ^{13}C : 139,0 ($\text{C}_{2'}$) ; 135,6 (3C_1) ; 134,7 (6C_3) ; 131,8 ($\text{C}_{3'}$) ; 131,4 ($\text{C}_{7'}$) ; 130,8 (6C_2) ; 129,3 (C_4') ; 127,2 (C_5') ; 126,0 (C_6') ; 118,9 (3C_4) ; 29,3 (C_1') ; 20,0 ($\text{C}_{1''}$).

R.M.N. ^{31}P : 23,3 (s).

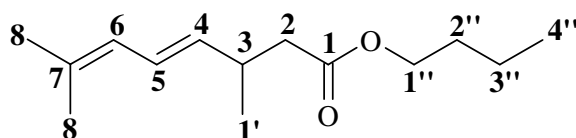
X.2.2. Réaction de Wittig

L'aldéhyde **A** subit une réaction de Wittig en présence d'hydrure de sodium et du sel de phosphonium dans le THF à température ambiante.

L'hydrure de sodium (18 mmol) est introduit sous flux d'azote dans un ballon bicol de type Schlenck préalablement taré puis 30 ml de THF anhydre sont ajoutés. Le ballon bicol est équipé d'un barreau aimanté et surmonté d'un réfrigérant relié à un bulleur à son extrémité. Le sel de phosphonium (15 mmol) est ajouté par petites fractions au mélange réactionnel, la solution se colore alors en orange, couleur caractéristique de la formation de l'ylure intermédiaire. L'aldéhyde **A** en solution dans 5 ml de THF est ensuite ajouté goutte à goutte au mélange réactionnel qui est agité pendant une heure à température ambiante.

La réaction terminée, la réaction est hydrolysée par 50ml d'acide chlorhydrique 1M et extraite par de l'éther diéthylique (3x30 ml). Les phases organiques réunies sont lavées par deux fois 30 ml d'eau et séchées sur MgSO₄. Après évaporation du solvant, le brut réactionnel est purifié par chromatographie sur gel de silice pour conduire à l'ester correspondant sous la forme d'un liquide.

(E)-3,7-diméthyl-octa-4,6-diénoate de butyle **81** : (en mélange Z/E = 28/72)

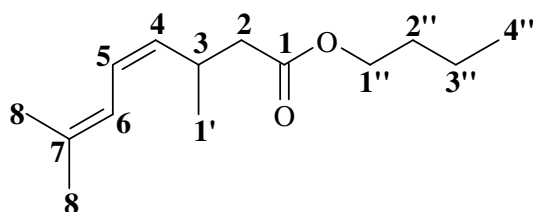


R.M.N. ¹H : 6,3-6,0 (m, H₅) ; 5,8 (d, *J*=10,7 Hz, H₆) ; 5,4 (dd, *J*=15,2 Hz et *J*=7,6 Hz, H₄) ; 4,1 (t, *J*=6,6 Hz, 2H_{1''}) ; 2,7 (~sept, H₃) ; 2,3 (m, 2H₂) ; 1,8 (s, 6H₈) ; 1,7-1,5 (m, 2H_{2''}) ; 1,5-1,3 (m, 2H_{3''}) ; 1,0 (d, *J*=6,6 Hz, 3H_{1'}) ; 0,9 (t, *J*=7,3 Hz, 3H_{4''}).

R.M.N. ¹³C : 173,1 (C₁) ; 135,6 (C₄) ; 134,4 (C₇) ; 126,0 (C₅) ; 125,2 (C₆) ; 64,5 (C_{1''}) ; 42,4 (C₂) ; 34,4 (C₃) ; 31,1 (C_{2''}) ; 26,3 (C₈) ; 20,8 (C_{1'}) ; 19,6 (C₈) ; 18,6 (C_{3''}) ; 14,1 (C_{4''}).

S.M. : 224(62) [M⁺], 167(38), 151(16), 135(7), 125(20), 122(73), 109(100), 107(95), 93(71), 91(62), 81(64), 79(63), 69(49), 67(73), 55(59).

(Z)-3,7-diméthyl-octa-4,6-diénoate de butyle **81** : (en mélange Z/E =28/72)

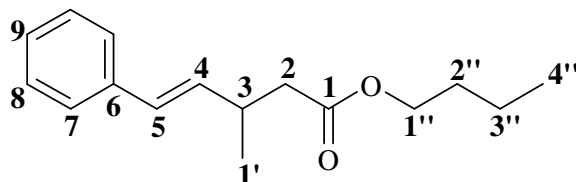


R.M.N. ¹H : 6,3-6,0 (m, H₅ et H₆) ; 5,2-5,0 (m, H₄) ; 4,1 (t, *J*=6,7 Hz, 2H_{1''}) ; 3,1 (~sept, H₃) ; 2,3 (m, 2H₂) ; 1,8 (s, 6H₈) ; 1,7-1,5 (m, 2H_{2''}) ; 1,5-1,3 (m, 2H_{3''}) ; 1,0 (d, *J*=6,6 Hz, 3H_{1'}) ; 0,9 (t, *J*=7,3 Hz, 3H_{4''}).

R.M.N. ¹³C : 173,1 (C₁) ; 136,3 (C₇) ; 133,3 (C₄) ; 124,6 (C₅) ; 120,5 (C₆) ; 64,5 (C_{1''}) ; 42,6 (C₂) ; 31,1 (C₃) ; 29,7 (C_{2''}) ; 26,7 (C₈) ; 21,4 (C_{1'}) ; 19,6 (C₈) ; 18,5 (C_{3''}) ; 14,1 (C_{4''}).

S.M. : 224(38) [M⁺], 167(20), 151(8), 135(4), 125(9), 122(68), 109(100), 107(95), 93(65), 91(42), 81(53), 79(52), 69(28), 67(65), 55(41).

(*E*)-3-méthyl-5-phényl-4-penténoate de butyle **84** : (en mélange *Z/E* = 15/85)

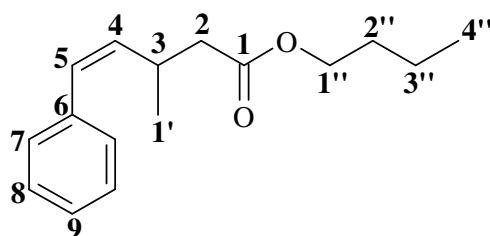


R.M.N. ^1H : 7,3-7,0 (m, 5H₇₋₉) ; 6,3 (d, $J=16,0$ Hz, H₅) ; 6,1 (dd, $J=16,0$ Hz et $J=7,4$ Hz, H₄) ; 4,0 (t, $J=6,4$ Hz, 2H_{1''}) ; 2,9-2,7 (~sept, H₃) ; 2,4-2,2 (m, 2H₂) ; 1,6-1,4 (m, 2H_{2''}) ; 1,4-1,1 (m, 2H_{3''}) ; 1,1 (d, $J=6,7$ Hz, 3H_{1'}) ; 0,8 (t, $J=7,2$ Hz, 3H_{4''}).

R.M.N. ^{13}C : 172,9 (C₁) ; 137,8 (C₆) ; 134,6 (C₄) ; 129,3 (C₉) ; 129,2 (2C₈) ; 127,5 (C₅) ; 126,5 (2C₇) ; 64,6 (C_{1''}) ; 42,2 (C₂) ; 34,5 (C₃) ; 31,1 (C_{2''}) ; 20,7 (C_{1'}) ; 19,5 (C_{3''}) ; 14,1 (C_{4''}).

S.M. : 246(7) [M⁺], 190(2), 171(3), 144(48), 131(100), 129(97), 115(24), 103(8), 91(59), 77(15), 65(8), 57(8), 51(9).

(*Z*)-3-méthyl-5-phényl-4-penténoate de butyle **84** : (en mélange *Z/E* = 15/85)

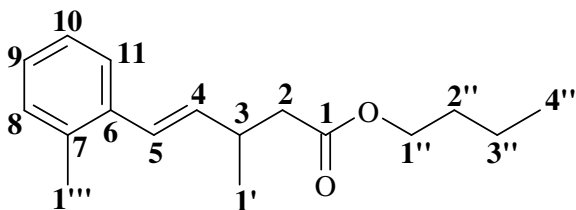


R.M.N. ^1H : 7,3-7,0 (m, 5H₇₋₉) ; 6,4 (d, $J=11,6$ Hz, H₅) ; 5,4 (dd, $J=11,6$ Hz et $J=10,4$ Hz, H₄) ; 4,0 (t, $J=6,4$ Hz, 2H_{1''}) ; 3,3-3,1 (m, H₃) ; 2,4-2,2 (m, 2H₂) ; 1,6-1,4 (m, 2H_{2''}) ; 1,4-1,1 (m, 2H_{3''}) ; 1,0 (d, $J=6,7$ Hz, 3H_{1'}) ; 0,8 (t, $J=7,2$ Hz, 3H_{4''}).

R.M.N. ^{13}C : 172,9 (C₁) ; 136,9 (C₆) ; 134,4 (C₄) ; 129,0 (C₉) ; 129,2 (2C₈) ; 127,1 (C₅) ; 126,5 (2C₇) ; 66,3 (C_{1''}) ; 42,6 (C₂) ; 31,0 (C₃) ; 30,1 (C_{2''}) ; 21,3 (C_{1'}) ; 19,5 (C_{3''}) ; 15,7 (C_{4''}).

S.M. : 246(7) [M⁺], 190(2), 171(3), 144(48), 131(100), 129(97), 115(24), 103(8), 91(59), 77(15), 65(8), 57(8), 51(9).

(*E*)-3-méthyl-5-orthotolyl-4-penténoate de butyle **88** : (en mélange *Z/E* = 14/86)

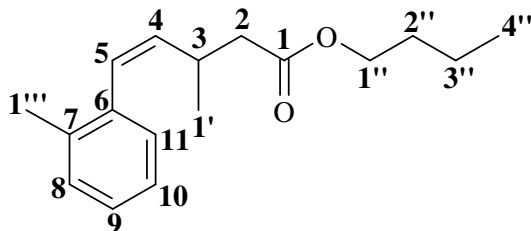


R.M.N. ^1H : 7,3-7,0 (m, 4H₈₋₁₁) ; 6,6 (d, $J=15,7$ Hz, H₅) ; 6,0 (dd, $J=15,7$ Hz et $J=7,6$ Hz, H₄) ; 4,1 (t, $J=6,7$ Hz, 2H_{1''}) ; 2,9-2,7 (~sept, H₃) ; 2,4 (dd, $J=7,2$ Hz et $J=4,2$ Hz, 2H₂) ; 2,3 (s, 3H₁₀) ; 1,7-1,5 (m, 2H_{2''}) ; 1,5-1,2 (m, 2H_{3''}) ; 1,2 (d, $J=6,8$ Hz, 3H_{1'}) ; 0,9 (t, $J=7,2$ Hz, 3H_{4''}).

R.M.N. ^{13}C : 172,9 (C₁) ; 137,0 (C₆) ; 136,1 (C₄) ; 135,5 (C₇) ; 130,6 (C₉) ; 127,5 (C₈) ; 127,4 (C₅) ; 126,2 (C₁₁) ; 125,9 (C₁₀) ; 64,7 (C_{1''}) ; 42,4 (C₂) ; 34,9 (C₃) ; 31,1 (C_{2''}) ; 20,8 (C_{1'}) ; 20,2 (C_{1''}) ; 19,6 (C_{3''}) ; 14,1 (C_{4''}).

S.M. : 260(15) [M⁺], 204(3), 187(4), 158(38), 145(93), 143(100), 129(32), 115(27), 105(47), 91(22), 77(12), 65(8), 57(10).

(*Z*)-3-méthyl-5-orthotolyl-4-penténoate de butyle **88** : (en mélange *Z/E* = 14/86)



R.M.N. ^1H : 7,3-7,0 (m, 4H₈₋₁₁) ; 6,4 (d, $J=11,4$ Hz, H₅) ; 5,5 (dd, $J=11,4$ Hz et $J=10,3$ Hz, H₄) ; 4,1 (t, $J=6,7$ Hz, 2H_{1''}) ; 2,9-2,7 (~sept, H₃) ; 2,4 (dd, $J=7,2$ Hz et $J=4,2$ Hz, 2H₂) ; 2,3 (s, 3H₁₀) ; 1,7-1,5 (m, 2H_{2''}) ; 1,5-1,2 (m, 2H_{3''}) ; 1,1 (d, $J=6,8$ Hz, 3H_{1'}) ; 0,9 (t, $J=7,2$ Hz, 3H_{4''}).

R.M.N. ^{13}C : 172,7 (C₁) ; 136,7 (C₆) ; 136,1 (C₄) ; 135,5 (C₇) ; 130,6 (C₉) ; 130,1 (C₈) ; 130,0 (C₅) ;

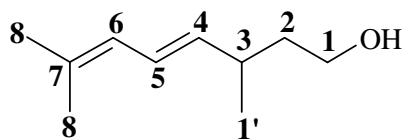
129,1 (C₁₁) ; 128,2 (C₁₀) ; 64,6 (C_{1'}) ; 42,5 (C₂) ; 34,9 (C₃) ; 31,0 (C_{2'}) ; 20,8 (C_{1'}) ; 21,4 (C_{1''}) ; 19,5 (C_{3'}) ; 14,1 (C_{4'}).

S.M. : 260(12) [M⁺], 204(2), 187(4), 158(38), 145(90), 143(100), 129(32), 115(28), 105(47), 91(24), 77(15), 65(8), 57(13).

x.3. Synthèse des alcools 82, 85 et 89

La réduction de l'ester ainsi obtenu par de l'hydruire d'aluminium et de lithium dans le THF à température ambiante conduit à l'alcool correspondant. Le mode opératoire est identique à celui décrit pour la réduction des esters en alcool (Partie expérimentale III. 3.).

(E)-3,7-diméthyl-octa-4,6-diénol **82** : (en mélange Z/E = 28/72)

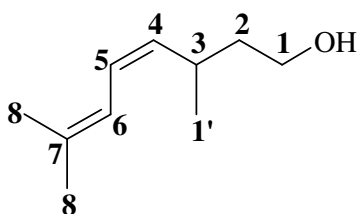


R.M.N. ¹H : 6,5 (dd, J=15,0 Hz et J=10,9 Hz, H₅) ; 5,8 (d, J=10,9 Hz, H₆) ; 5,4 (dd, J=15,0 Hz et J=8,2 Hz, H₄) ; 3,6 (t, J=6,6 Hz, 2H₁) ; 2,4 (~sept, H₃) ; 1,7 (s, 6H₈) ; 1,6-1,3 (m, 2H₂) ; 1,0 (d, J=6,7 Hz, 3H_{1'}).

R.M.N. ¹³C : 137,4 (C₄) ; 133,9 (C₇) ; 125,9 (C₅) ; 125,3 (C₆) ; 61,7 (C₁) ; 40,3 (C₂) ; 34,5 (C₃) ; 26,3 (1C₈) ; 21,5 (C_{1'}) ; 18,6 (1C₈).

S.M. : 154(24) [M⁺], 139(13), 121(48), 109(80), 95(51), 93(59), 91(44), 81(73), 79(58), 77(40), 69(57), 67(100), 55(62).

(Z)-3,7-diméthyl-octa-4,6-diénol **82** : (en mélange Z/E = 28/72)

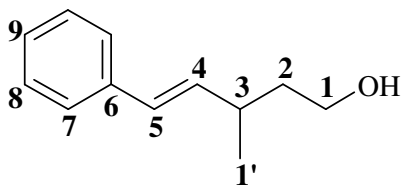


R.M.N. ¹H : 6,2-6,0 (m, H₅ et H₆) ; 5,1 (dd, J=9,7 Hz et J=9,7 Hz, H₄) ; 3,6 (t, J=6,6 Hz, 2H₁) ; 2,8 (~sept, H₃) ; 1,7 (s, 6H₈) ; 1,6-1,3 (m, 2H₂) ; 1,0 (d, J=6,7 Hz, 3H_{1'}).

R.M.N. ¹³C : 136,3 (C₇) ; 135,3 (C₄) ; 124,4 (C₅) ; 120,5 (C₆) ; 61,8 (C₁) ; 40,6 (C₂) ; 29,3 (C₃) ; 26,7 (1C₈) ; 21,8 (C_{1'}) ; 18,5 (1C₈).

S.M. : 154(24) [M⁺], 139(13), 121(48), 109(80), 95(51), 93(59), 91(44), 81(73), 79(58), 77(40), 69(54), 67(100), 55(60).

(E)-3-méthyl-5-phényl-4-penténol **85** : (en mélange Z/E = 15/85)

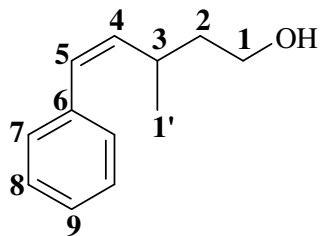


R.M.N. ¹H : 7,3-7,0 (m, 5H_{7,9}) ; 6,3 (d, J=15,9 Hz, H₅) ; 6,0 (dd, J=15,9 Hz et J=8,1 Hz, H₄) ; 3,6 (t, J=6,6 Hz, 2H₁) ; 2,5-2,3 (~sept, H₃) ; 1,7 (s, OH) ; 1,6-1,4 (m, 2H₂) ; 1,0 (d, J=6,7 Hz, 3H_{1'}).

R.M.N. ¹³C : 138,0 (C₆) ; 136,4 (C₄) ; 129,0 (C₉) ; 128,9 (2C₈) ; 127,4 (C₅) ; 126,4 (2C₇) ; 61,6 (C₁) ; 40,1 (C₂) ; 34,6 (C₃) ; 21,3 (C_{1'}).

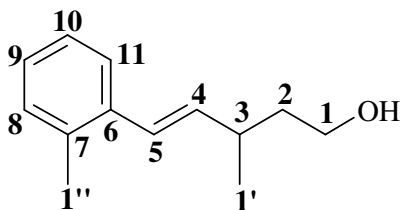
S.M. : 176(15) [M⁺], 157(5), 143(68), 131(86), 128(50), 116(28), 115(45), 103(15), 91(100), 77(26), 71(13), 65(13), 63(8), 51(14).

(Z)-3-méthyl-5-phényl-4-penténol **85** : (en mélange Z/E = 15/85)



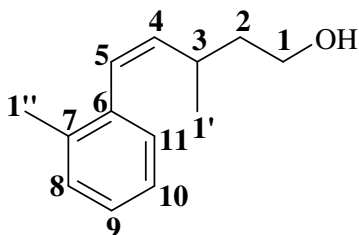
R.M.N. ^1H : 7,3-7,0 (m, $5\text{H}_{7,9}$) ; 6,35 (d, $J=11,6$ Hz, H_5) ; 5,4 (dd, $J=11,6$ Hz et $J=10,5$ Hz, H_4) ; 3,6 (t, $J=6,6$ Hz, 2H_1) ; 3,0-2,7 (m, H_3) ; 1,7 (s, OH) ; 1,6-1,4 (m, 2H_2) ; 0,95 (d, $J=6,7$ Hz, $3\text{H}_{1'}$).
R.M.N. ^{13}C : 138,9 (C_6) ; 134,5 (C_4) ; 129,1 (C_9) ; 128,9 (2C_8) ; 127,1 (C_5) ; 126,4 (2C_7) ; 61,6 (C_1) ; 40,7 (C_2) ; 29,5 (C_3) ; 21,6 ($\text{C}_{1'}$).
S.M. : 176(15) [M^+] , 157(5), 143(68), 131(86), 128(50), 116(28), 115(45), 103(15), 91(100), 77(26), 71(13), 65(13), 63(8), 51(14).

(E)-3-méthyl-5-ortho-tolyl-4-penténol **89** : (en mélange Z/E = 16/84)



R.M.N. ^1H : 7,2-7,0 (m, 4H_{8-11}) ; 6,6 (d, $J=15,8$ Hz, H_5) ; 6,0 (dd, $J=15,8$ Hz et $J=8,3$ Hz, H_4) ; 3,7 (t, $J=6,6$ Hz, 2H_1) ; 2,7-2,4 (~sept, H_3) ; 2,3 (s, $3\text{H}_{1''}$) ; 1,7-1,5 (m, 2H_2) ; 1,5 (s, H_{OH}) ; 1,1 (d, $J=6,8$ Hz, $3\text{H}_{1'}$).
R.M.N. ^{13}C : 137,9 (C_4) ; 137,1 (C_6) ; 135,4 (C_7) ; 130,6 (C_8) ; 127,4 (C_9) ; 126,9 (C_{11}) ; 126,4 (C_5) ; 125,9 (C_{10}) ; 61,7 (C_1) ; 40,2 (C_2) ; 35,0 (C_3) ; 21,4 ($\text{C}_{1''}$) ; 20,3 ($\text{C}_{1'}$).
S.M. : 190(25) [M^+] , 172(10), 157(68), 145(90), 129(48), 115(48), 105(100), 91(62), 77(32), 65(18), 51(13).

(Z)-3-méthyl-5-ortho-tolyl-4-penténol **89** : (en mélange Z/E = 14/86)



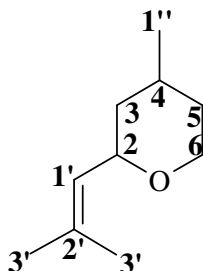
R.M.N. ^1H : 7,4-7,3 (m, 4H_{8-11}) ; 6,4 (d, $J=11,4$ Hz, H_5) ; 5,5 (dd, $J=11,4$ Hz et $J=10,5$ Hz, H_4) ; 3,7 (t, $J=6,6$ Hz, 2H_1) ; 2,7-2,4 (~sept, H_3) ; 2,2 (s, $3\text{H}_{1''}$) ; 1,7-1,5 (m, 2H_2) ; 1,5 (s, H_{OH}) ; 1,0 (d, $J=6,7$ Hz, $3\text{H}_{1'}$).
R.M.N. ^{13}C : 138,5 (C_4) ; 135,4 (C_6) ; 130,6 (C_7) ; 130,2 (C_8) ; 129,2 (C_9) ; 128,1 (C_{11}) ; 127,4 (C_5) ; 126,4 (C_{10}) ; 63,2 (C_1) ; 40,5 (C_2) ; 35,3 (C_3) ; 21,7 ($\text{C}_{1''}$) ; 19,3 ($\text{C}_{1'}$).
S.M. : 190(16) [M^+] , 172(8), 157(68), 145(84), 129(48), 115(53), 105(100), 91(64), 77(35), 65(18), 51(13).

X.4. Cyclisation des alcools insaturés **82**, **85** et **89**

La cyclisation des trois alcools insaturés **82**, **85** et **89** a été réalisée dans le nitrométhane à 60°C ou le dichloroéthane à 84°C en présence de triflate d'aluminium (5 mol%).

Après extraction classique, l'oxyde de rose est obtenu avec un rendement de 62% dans des proportions *cis/trans* 82/18. Après purification par chromatographie sur gel de silice, l'oxyde de rose est obtenu avec un rendement de 22% dans des proportions *cis/trans* (94/6).

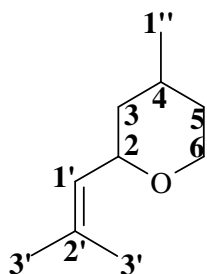
Cis-Oxyde de rose en mélange *cis/trans* (94/6) :



R.M.N. ^1H : 5,2 (dsept, $J_d=8,1$ Hz et $J_{\text{sept}}=1,3$ Hz, $\text{H}_{1''}$) ; 4,0-3,9 (m, H_2 et 1H_6) ; 3,5 (ddd, $J=12,4$ Hz, $J=12,1$ Hz et $J=2,3$ Hz, 1H_6) ; 1,73 (d, $J=1,3$ Hz, $3\text{H}_{3'}$) ; 1,68 (d, $J=1,3$ Hz, $3\text{H}_{3'}$) ; 1,7-1,5 (m, H_4 et 2H_3) ; 1,3-1,0 (m, 2H_5) ; 0,9 (d, $J=6,3$ Hz, $3\text{H}_{1'}$).
R.M.N. ^{13}C : 135,5 (C_2) ; 126,8 ($\text{C}_{1'}$) ; 75,0 (C_2) ; 68,3 (C_6) ; 41,2 (C_3) ; 34,8 (C_5) ; 30,7 (C_4) ; 26,1 ($\text{C}_{3'}$) ; 22,7 ($\text{C}_{1'}$) ; 18,8 ($\text{C}_{3'}$).

S.M. : 154(63) [M^+], 139(93), 121(16), 112(34), 109(26), 97(53), 95(32), 93(44), 91(34), 83(89), 69(100), 55(89).

Trans-Oxyde de rose en mélange *cis/trans* (94/6) :



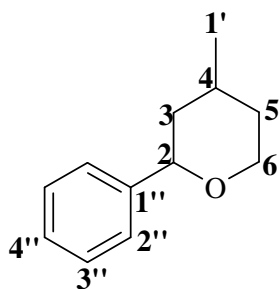
R.M.N. 1H : 5,3 (m, $H_{1'}$) ; 4,4-4,3 (m, H_2) ; 3,8-3,7 (m, $2H_6$) ; 1,73 (d, $J=1,3$ Hz, $3H_{3'}$) ; 1,68 (d, $J=1,3$ Hz, $3H_{3'}$) ; 1,7-1,5 (m, H_4 et $2H_3$) ; 1,3-1,0 (m, $2H_5$) ; 0,9 (d, $J=6,3$ Hz, $3H_{1''}$).

R.M.N. ^{13}C : signaux trop faibles

S.M. : 154(12) [M^+], 139(83), 121(4), 112(4), 109(5), 97(6), 95(4), 93(7), 91(4), 83(55), 69(100), 55(50).

Le Doremox® est obtenu après extraction classique avec un rendement de 76% dans des proportions *cis/trans* (90/10). Après purification par chromatographie sur colonne de gel de silice, le Doremox® est obtenu avec un rendement de 44% dans des proportions *cis/trans* (95/5).

Cis-Doremox : (en mélange *cis/trans* = 95/5)

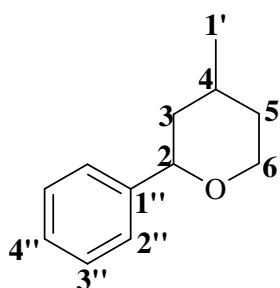


R.M.N. 1H : 7,3-7,1 (m, $5H_{2'',4''}$) ; 4,2 (dd, $J=11,5$ Hz et $J=1,9$ Hz, H_2) ; 4,1 (ddd, $J=11,5$ Hz, $J=4,6$ Hz et $J=1,5$ Hz, $1H_6$) ; 3,5 (ddd, $J=12,3$ Hz, $J=12,2$ Hz et $J=2,3$ Hz, $1H_6$) ; 1,8-1,5 (m, $2H_3$ et H_4) ; 1,4-1,1 (m, $2H_5$) ; 0,95 (d, $J=6,7$ Hz, $3H_{1'}$).

R.M.N. ^{13}C : 143,6 ($C_{1''}$) ; 128,7 ($2C_{3''}$) ; 127,7 ($C_{4''}$) ; 126,3 ($2C_{2''}$) ; 80,3 (C_2) ; 69,0 (C_6) ; 43,1 (C_3) ; 34,9 (C_5) ; 31,2 (C_4) ; 22,7 ($C_{1'}$).

S.M. : 176(48) [M^+], 175(45), 143(2), 128(4), 115(6), 105(100), 99(4), 91(32), 77(48), 70(17), 69(26), 65(6), 55(42).

Trans-Doremox : (en mélange *cis/trans* = 95/5)



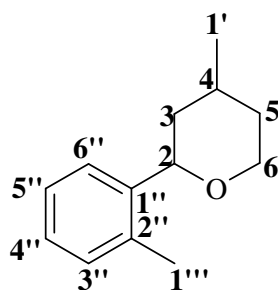
R.M.N. 1H : 7,3-7,1 (m, $5H_{2'',4''}$) ; 4,6 (dd, $J=9,7$ Hz et $J=3,2$ Hz, H_2) ; 3,8-3,7 (m, $2H_6$) ; 1,8-1,5 (m, $2H_3$ et H_4) ; 1,4-1,1 (m, $2H_5$) ; 0,9 (d, $J=6,3$ Hz, $3H_{1'}$).

R.M.N. ^{13}C : signaux trop faibles

S.M. : 176(48) [M^+], 175(45), 143(2), 128(4), 115(6), 105(100), 99(4), 91(32), 77(48), 70(17), 69(26), 65(6), 55(42).

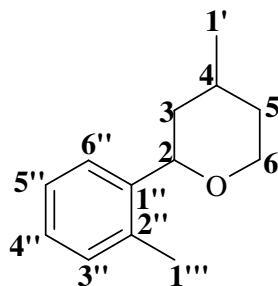
L'analogue du Doremox® est obtenu après extraction classique avec un rendement de 86% dans des proportions *cis/trans* (90/10). Après purification par chromatographie sur colonne de gel de silice, l'analogue du Doremox® est obtenu avec un rendement de 79% dans des proportions *cis/trans* (94/6).

Cis-4-méthyl-2-ortho-tolyltétrahydropyrane : (en mélange *cis/trans* = 94/6)



R.M.N. ^1H : 7,4-7,0 (m, $4\text{H}_{3'',6''}$) ; 4,4 (dd, $J=11,3$ Hz et $J=1,5$ Hz, H_2) ; 4,1 (ddd, $J=11,9$ Hz, $J=4,6$ Hz et $J=1,2$ Hz, 1H_6) ; 3,6 (ddd, $J=11,9$ Hz, $J=11,8$ Hz et $J=2,1$ Hz, 1H_6) ; 2,3 (s, $3\text{H}_{1''}$) ; 1,8-1,4 (m, 2H_3 et H_4) ; 1,4-1,1 (m, 2H_5) ; 0,9 (d, $J=6,2$ Hz, $3\text{H}_{1'}$).
R.M.N. ^{13}C : 141,6 ($\text{C}_{1''}$) ; 134,8 ($\text{C}_{2''}$) ; 130,6 ($\text{C}_{3''}$) ; 127,5 ($\text{C}_{6''}$) ; 126,6 ($\text{C}_{4''}$) ; 125,8 ($\text{C}_{5''}$) ; 77,1 (C_2) ; 69,1 (C_6) ; 41,7 (C_3) ; 35,0 (C_5) ; 31,3 (C_4) ; 22,7 ($\text{C}_{1''}$) ; 19,4 ($\text{C}_{1'}$).
S.M. : 190(36) [M^+], 175(26), 172(14), 157(25), 145(14), 129(6), 119(100), 105(80), 91(94), 77(22), 69(20), 65(19), 51(38).

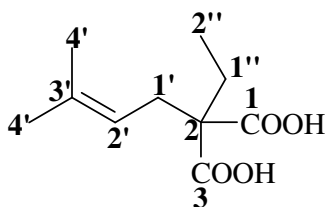
Trans-4-méthyl-2-ortho-tolyltétrahydropyrane : (en mélange *cis/trans* = 94/6, signaux RMN trop faibles)



S.M. : 190(36) [M^+], 175(26), 172(14), 157(25), 145(14), 129(6), 119(100), 105(80), 91(94), 77(22), 69(20), 65(19), 51(38).

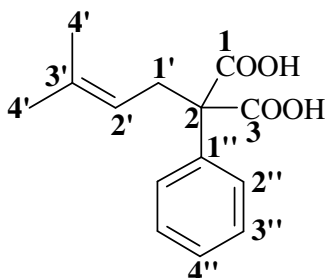
XI. Caractéristiques spectrales de produits divers

Acide éthylprénylmalonique **11s** :



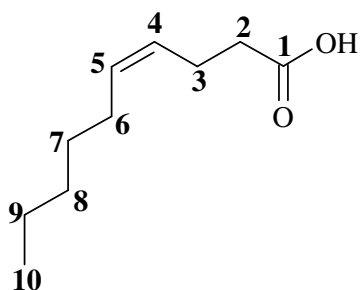
R.M.N. ^1H : 10,0 (s, 2H_{COOH}) ; 5,0 (t, $J=7,4$ Hz, H_2) ; 2,6 (d, $J=7,4$ Hz, $2\text{H}_{1'}$) ; 2,0 (q, $J=7,4$ Hz, $2\text{H}_{1''}$) ; 1,7 (s, 3H_4) ; 1,6 (s, 3H_4) ; 0,9 (t, $J=7,4$ Hz, $3\text{H}_{2''}$).
R.M.N. ^{13}C : 177,8 (C_1 et C_3) ; 136,9 ($\text{C}_{3'}$) ; 117,4 (C_2) ; 58,9 (C_2) ; 32,9 ($\text{C}_{1'}$) ; 27,3 ($\text{C}_{1''}$) ; 26,3 (C_4) ; 18,3 (C_4) ; 9,3 ($\text{C}_{2''}$).
S.M. : 200(11) [M^+], 182(2), 171(4), 154(19), 139(28), 132(10), 114(16), 109(17), 99(11), 93(9), 86(19), 79(18), 69(100), 55(39).

Acide phénylprénylmalonique **11t'** :



R.M.N. ^1H : 9,6 (s, H_{COOH}) ; 7,4-7,1 (m, $5\text{H}_{2'',4''}$) ; 5,0 (t, $J=7,2$ Hz, H_2) ; 3,1 (d, $J=7,2$ Hz, $2\text{H}_{1'}$) ; 1,6 (s, 3H_4) ; 1,5 (s, 3H_4).
R.M.N. ^{13}C : 137,3 ($\text{C}_{1''}$) ; 136,6 ($\text{C}_{3'}$) ; 129,0 ($2\text{C}_{2''}$) ; 128,5 ($2\text{C}_{3''}$) ; 127,9 ($\text{C}_{4''}$) ; 117,8 ($\text{C}_{2'}$) ; 62,5 (C_2) ; 34,5 ($\text{C}_{1'}$) ; 26,3 (C_4) ; 18,3 (C_4).

Acide (Z)-déc-4-énoïque **11e** :

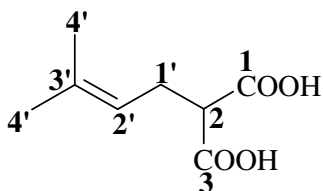


R.M.N. ^1H : 10,7 (s, H_{COOH}) ; 5,5-5,2 (m, $2\text{H}_{4,5}$) ; 2,4 (s, 2H_2 et 2H_3) ; 2,0 (td, $J_t=6,6$ Hz et $J_d=6,3$ Hz, 2H_6) ; 1,4-1,2 (m, 6H_{7-9}) ; 0,9 (t, $J=6,8$ Hz, 3H_{10}).

R.M.N. ^{13}C : 180,3 (C_1) ; 132,3 (C_3) ; 127,4 (C_4) ; 34,6 (C_2) ; 31,9 (C_3) ; 29,7 (C_6) ; 27,6-23,0-22,9 (C_{7-9}) ; 14,3 (C_{10}).

S.M. : 170(2) [M^+], 152(10), 123(9), 114(8), 110(33), 96(31), 84(47), 81(63), 69(70), 68(71), 67(67), 60(29), 55(100).

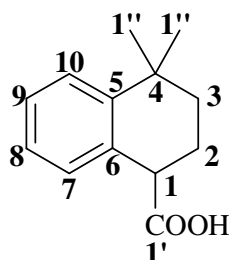
Acide prénylmalonique **11r** :



R.M.N. ^1H : 7,7 (s, 2H_{COOH}) ; 5,1 (t, $J=6,9$ Hz, $\text{H}_{2'}$) ; 3,4 (t, $J=6,8$ Hz, H_2) ; 2,6 (dd, $J=6,9$ Hz et $J=6,8$ Hz, $\text{H}_{1'}$) ; 1,7 (s, $3\text{H}_{4'}$) ; 1,6 (s, $3\text{H}_{4'}$).

R.M.N. ^{13}C : 174,5 (C_1 et C_3) ; 136,3 ($\text{C}_{3'}$) ; 119,1 (C_2') ; 51,9 (C_2) ; 27,9 ($\text{C}_{1'}$) ; 26,2 (C_4') ; 18,3 (C_4').

Acide 4,4-diméthyl-1,2,3,4-tétrahydronaphtalène-1-carboxylique **14t** :

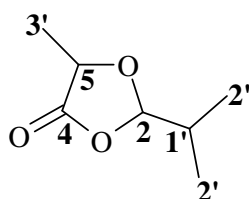


R.M.N. ^1H : 7,4-7,0 (m, H_{7-10}) ; 3,7 (t, $J=5,5$ Hz, H_1) ; 2,2-1,9 (m, 2H_2) ; 1,7 (ddd, $J=13,2$ Hz, $J=9,8$ Hz et $J=3,4$ Hz, 1H_3) ; 1,6-1,4 (m, 1H_3) ; 1,2 (s, $3\text{H}_{1''}$) ; 1,1 (s, $3\text{H}_{1'}$).

R.M.N. ^{13}C : 181,9 ($\text{C}_{1'}$), 146,5 (C_6), 131,9 (C_5), 130,0-127,9-127,3-126,0 (C_{7-10}), 45,8 (C_1), 36,3 (C_2), 34,1 (C_4), 32,1 ($\text{C}_{1''}$), 31,9 ($\text{C}_{1''}$), 23,3 (C_3).

S.M. : 204(18) [M^+], 189(27), 159(12), 143(100), 128(43), 117(26), 115(28), 103(6), 91(26), 77(19), 63(10), 51(11).

Trans-2-isopropyl-5-méthyl-1,3-dioxolan-4-one **2x** : (en mélange *cis/trans* = 72/28)

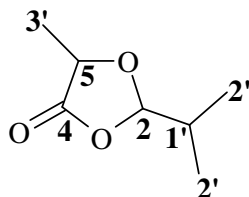


R.M.N. ^1H : 5,5 (d, $J=4,9$ Hz, H_2) ; 4,5 (q, $J=6,9$ Hz, H_5) ; 2,1-2,0 (m, $\text{H}_{1'}$) ; 1,47 (d, $J=6,9$ Hz, $3\text{H}_{3'}$) ; 1,0 (d, $J=6,9$ Hz, 6H_2).

R.M.N. ^{13}C : 177,0 (C_4) ; 108,5 (C_2) ; 71,0 (C_5) ; 33,2 ($\text{C}_{1'}$) ; 16,2 ($\text{C}_{3'}$) ; 16,0 ($2\text{C}_2'$).

S.M. : 144(0,1) [M^+], 143(0,2), 101(51), 73(100), 71(27), 56(46).

Cis-2-isopropyl-5-méthyl-1,3-dioxolan-4-one **2x** : (en mélange *cis/trans* = 72/28)

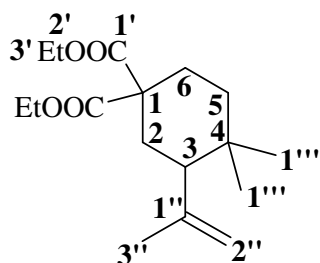


R.M.N. ^1H : 5,3 (d, $J=4,4$ Hz, H_2) ; 4,4 (q, $J=6,7$ Hz, H_5) ; 2,1-2,0 (m, $\text{H}_{1'}$) ; 1,52 (d, $J=6,7$ Hz, $3\text{H}_{3'}$) ; 1,0 (d, $J=6,9$ Hz, 6H_2).

R.M.N. ^{13}C : 177,0 (C_4) ; 107,8 (C_2) ; 71,8 (C_5) ; 32,3 ($\text{C}_{1'}$) ; 16,6 ($\text{C}_{3'}$) ; 16,1 ($2\text{C}_2'$).

S.M. : 144(0,1) [M^+], 143(0,2), 101(51), 73(100), 71(27), 56(46).

4,4-Diméthyl-3-(prop-1-en-2-yl)cyclohexane-1,1'-dicarboxylate de diéthyle **42** :



R.M.N. ^1H : 4,9 (s, $1\text{H}_{2''}$) ; 4,7 (s, $1\text{H}_{2''}$) ; 4,2 (q, $J=7,1$ Hz, $4\text{H}_{2'}$) ; 2,1-1,9 (m, H_3) ; 1,7 (s, $3\text{H}_{3''}$) ; 1,4-1,1 (m, 2H_2 , 2H_5 et 2H_6) ; 1,2 (t, $J=7,1$ Hz, $6\text{H}_{3'}$) ; 0,9 (s, $3\text{H}_{1''}$) ; 0,85 (s, $3\text{H}_{1''}$).

R.M.N. ^{13}C : 172,9 ($1\text{C}_{1'}$) ; 171,6 ($1\text{C}_{1'}$) ; 146,9 ($\text{C}_{1''}$) ; 113,3 ($\text{C}_{2''}$) ; 61,7 ($1\text{C}_{2'}$) ; 61,4 ($1\text{C}_{2'}$) ; 56,0 (C_1) ; 50,0 (C_3) ; 39,2 (C_5) ; 33,5 (C_2) ; 32,8 (C_4) ; 31,3 (C_6) ; 27,5 ($\text{C}_{1''}$) ; 24,5 ($\text{C}_{1''}$) ; 20,5 ($\text{C}_{3''}$) ; 14,4 ($2\text{C}_{3'}$).

S.M. : 296(14) [M^+], 281(3), 251(11), 222(100), 207(18), 173(30), 149(20), 136(31), 127(22), 93(25), 79(22), 69(19), 55(16), 41(23).

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1. Yamamoto, H. Lewis Acids in Organic Synthesis. **2000**, Vol.1 et 2.
2. Santelli, M.; Pons, J. M. Lewis Acids and Selectivity in Organic Synthesis. CRC Press: Boca Raton, New York, London, Tokyo, **1995**.
3. Gaspard-Iloughmane, H. ; Le Roux, C. Bismuth(III) triflate in Organic synthesis. *Eur. J. Org. Chem.* **2004**, 2517-2532.
4. Kobayashi, S. Scandium triflate in organic synthesis. *Eur. J. Org. Chem.* **1999**, 15-27.
5. Dunach, E. ; Favier, I. ; Hebrault, D. ; Desmurs, J. R. Electrochemical preparation method for metallic salts (Rhodia Chimie, Fr and Rhodia, Poulenc Chimie), FR 2818994, 29-12-2000.
6. Favier, I. ; Dunach, E. Novel electrosynthesis of metallic bis(trifluoromethanesulfonyl) imides. *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 2031-2032.
7. Seidel, C. F. ; Stoll, M. Investigation of rose oil. I. Low boiling constituents of Bulgarian rose oil. *Helv. Chim. Acta* **1959**, *42*, 1830-1844.
8. Yamamoto, T. ; Matsuda, H. ; Utsumi, Y. ; Hagiwara, T. ; Kanisawa, T. Synthesis and odor of optically active rose oxide. *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 9077-9080.
9. Watkins, H. ; Liu, O. C. ; Krivda, J. A. Preparation of tetrahydro-4-methyl-2-phenyl-2H-pyran as perfuming ingredient (Firmenich, S. A.), US 5219836, 15-6-1993.
10. Brenna, E. ; Fuganti, C. ; Ronzani, S. ; Serra, S. Biocatalyzed preparation of the optically enriched stereoisomers of 4-methyl-2-phenyl-tetrahydro-2H-pyran (Doremox). *Can. J. Chem.* **2002**, *80*, 714-723.
11. Hinder, M. ; Stoll, M. Odor and constitution. IV. Hydroaromatic epoxides with an ambergris odor. *Helv. Chim. Acta* **1950**, *33*, 1308-1312.
12. Stoll, M. ; Hinder, M. Odor and constitution. III. Bicyclohomofarnesic substances. *Helv. Chim. Acta* **1950**, *33*, 1251-1260.
13. Frater, G. ; Bajgrowicz, J. A. ; Kraft, P. Fragrance Chemistry. *Tetrahedron* **1998**, *54*, 7633-7703.
14. Narula, A. P. S. The search for new fragrance ingredients. *Perfum. Flavor.* **2003**, *28*, 62-73.
15. Narula, A. P. S. ; De Virgilio, J. J. ; Benaim, C. ; Van Ouwerkerk, A. ; Gillotin, O. Preparation of cyclopentenylloxabicyclooctanes, cyclopentenylformylcyclohexenes, and analogs as perfume fragrances (International Flavors and Fragrances Inc., USA.), US 5081262, 27-9-1990.

16. Narula, A. P. S. ; De Virgilio, J. J. ; Benaim, C. ; Ouwerkerk, A. V. ; Gillotin, O. Cyclopentenylloxabicyclooctanes and intermediates as organoleptic components (International Flavors and Fragrances Inc., USA.), US 5070073, 3-12-1991.
17. Narula, A. P. S. ; De Virgilio, J. J. Mixtures of aryl oxabicyclooctane derivatives, mixtures of phenyl norbornane derivatives, processes for preparing same, perfumery uses thereof and intermediates used in said processes (International Flavors and Fragrances Inc., USA.), US 5276211, 11-3-1993.
18. Narula, A. P. S. ; Arruda, E. M. Preparation of polyalkylbicyclic derivatives for use as fragrance ingredients (International Flavors and Fragrances Inc., USA.), US 2004110991, 26-9-2003.
19. Noire, P. D. Preparation of cycloalkyltetrahydrofurans and analogs as perfume fragrances (Givaudan-Roure Corporation), US 5 510 326, 23-4-1996.
20. Hochstetler, A. R. Substituted tetrahydrofurans (Givaudan Corp.), US 4549029, 5-4-1983.
21. Dufosse, L. ; Latrasse, A. ; Spinnler, H. E. Importance of lactones in food flavors: Structure, distribution, sensory properties and biosynthesis. *Sci. Aliments* **1994**, *14*, 17-50.
22. Commission Decision of 23 January 2002 amending Commission Decision 1999/217/EC as regards the register flavouring substances used in or on foodstuffs, *Official Journal of the European Communities*, 2002/113/C.
23. Piggott, J. R. ; Conner, J. M. ; Paterson, A. ; Clyne, J. Effects on Scotch whisky composition and flavor of maturation in oak casks with varying histories. *Int. J. Food Sci. Technol.* **1993**, *28*, 303-318.
24. Conner, J. M. ; Paterson, A. ; Piggott, J. R. Changes in wood extractives from oak cask staves through maturation of Scotch malt whisky. *J. Sci. Food Agric.* **1993**, *62*, 169-174.
25. Wanikawa, A. ; Hosoi, K. ; Takise, I. ; Kato, T. Detection of γ -lactones in malt whisky. *J. Inst. Brewing* **2000**, *106*, 39-43.
26. Pickenhagen, W. Enantioselectivity in odor perception. *ACS Symp. Ser.* **1989**, *388*, 151-157.
27. Mosandl, A. ; Günther, C. Stereoisomeric flavor compounds. 20. Structure and properties of γ -lactone enantiomers. *J. Agric. Food Chem.* **1989**, *37*, 413-418.
28. Mosandl, A. ; Gessner, M. Stereoisomeric flavor substances. XXIII. δ -Lactone flavor compounds - structure and properties of the enantiomers. *Z. Lebensm. -Unters. Forsch.* **1988**, *187*, 40-44.
29. Benedetti, F. ; Forzato, C. ; Nitti, P. ; Pitacco, G. ; Valentin, E. ; Vicario, M. Synthesis of all stereoisomers of cognac lactones via microbial reduction and enzymatic resolution strategies. *Tetrahedron: Asym.* **2001**, *12*, 505-511.

30. Kitaura, T. ; Endo, H. ; Nakamoto, H. ; Ishihara, M. ; Kawai, T. ; Nokami, J. Isolation and synthesis of a new natural lactone in apple juice (*Malus x domestica* var. Orin). *Flavour Fragr. J.* **2004**, *19*, 221-224.
31. Yamamoto, T. ; Ogura, M. ; Amano, A. ; Adachi, K. ; Hagiwara, T. ; Kanisawa, T. Synthesis and odor of optically active 2-*n*-hexyl- and 2-*n*-heptylcyclopentanone and the corresponding δ -lactones. *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 9081-9084.
32. Brecht-Forster, A. ; Fitremann, J. ; Renaud, P. Synthesis of (+-)-nephromopsinic, (-)-phaseolinic, and (-)-dihydropertusaric acids. *Helv. Chim. Acta* **2002**, *85*, 3965-3974.
33. Drioli, S. ; Felluga, F. ; Forzato, C. ; Nitti, P. ; Pitacco, G. ; Valentin, E. Synthesis of (+)- and (-)-Phaseolinic acid by combination of enzymic hydrolysis and chemical Transformations with revision of the absolute configuration of the natural product. *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 2385-2388.
34. Mizutani, H. ; Watanabe, M. ; Honda, T. Enantioselective total synthesis of δ -lactonic marine natural products, (+)-tanikolide and (-)-malyngolide, via RCM reaction. *Tetrahedron* **2002**, *58*, 8929-8936.
35. Boivin, T. L. B. Synthetic routes to tetrahydrofuran, tetrahydropyran, and spiroketal units of polyether antibiotics and a survey of spiroketals of other natural products. *Tetrahedron* **1987**, *43*, 3309-3362.
36. Bougault, J. The Action of nascent hypiodous acid on some acids of the general formula R.CH:CH.CH₂.COOH (R=Ph, etc.). *C. R. Acad. Sci. Paris* **1908**, *146*, 411-414.
37. Bedford, S. B. ; Bell, K. E. ; Fenton, G. ; Hayes, C. J. ; Knight, D. W. ; Shaw, D. Iodoetherification of homoallylic alcohols: a stereoselective approach to tetrahydrofurans. *Tetrahedron Lett.* **1992**, *33*, 6511-6514.
38. Bedford, S. B. ; Bell, K. E. ; Bennett, F. ; Hayes, C. J. ; Knight, D. W. ; Shaw, D. E. Model studies of the overall 5-endo-trig iodocyclization of homoallylic alcohols. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. I* **1999**, 2143-2153.
39. Ranganathan, S. ; Muraleedharan, K. M. ; Vaish, N. K. ; Jayaraman, N. Halo- and selenolactonization: the two major strategies for cyclofunctionalisation. *Tetrahedron* **2004**, *60*, 5273-5308.
40. Miller, J. A. ; Nunn, M. J. Organic functional group exchange catalyzed by inorganic salts. *Tetrahedron Lett.* **1974**, 2691-2694.
41. Srebnik, M. ; Mechoulam, R. A new easy method for the synthesis of cyclic halo ethers and halo lactones. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1984**, 1070-1071.
42. Royer, A. C. ; Mebane, R. C. ; Swafford, A. M. Iodolactonization of β,γ - and γ,δ -unsaturated carboxylic acids via the oxidation of iodide with sodium persulfate in aqueous solution. *Synlett* **1993**, 899-900.
43. Chavan, S. P. ; Sharma, A. K. Iodolactonization and iodoetherification of β,γ -unsaturated acids and alcohols using FeCl₃ and NaI. *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 4923-4924.

44. Curini, M. ; Epifano, F. ; Marcotullio, M. C. ; Montanari, F. Oxone-KI induced lactonization and etherification of unsaturated acids and alcohols: A formal synthesis of mintlactone. *Synlett* **2004**, 368-370.
45. Roux, M. ; Paugam, R. ; Rousseau, G. Evaluation of *exo-endo* ratios in the halolactonization of ω -unsaturated Acids. *J. Org. Chem.* **2001**, 66, 4304-4310.
46. Rychnovsky, S. D. ; Bartlett, P. A. Stereocontrolled synthesis of *cis*-2,5-disubstituted tetrahydrofurans and *cis*- and *trans*-linalyl oxides. *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, 103, 3963-3964.
47. Haas, J. ; Piguel, S. ; Wirth, T. Reagent-controlled stereoselective iodolactonizations. *Org. Lett.* **2002**, 4, 297-300.
48. Kang, S. H. ; Park, C. M. ; Lee, S. B. ; Kim, M. Asymmetric iodocyclization of γ -hydroxyalkenes. *Synlett* **2004**, 1279-1281.
49. Rood, G. A. ; DeHaan, J. M. ; Zibuck, R. Copper(II) bromide on alumina: an new reagent for bromolactonization. *Tetrahedron Lett.* **1996**, 37, 157-158.
50. Leteux, C. ; Veyrieres, A. ; Robert, F. An electrophile-mediated cyclization on the 1,6-anhydro-D-glucopyranose framework. *Carbohydrate Res.* **1993**, 242, 119-130.
51. Konstantinovic, S. ; Bugarcic, Z. ; Marjanovic, L. ; Gojkovic, S. ; Mihailovic, M. L. A simple synthetic route to 2,2,5-trimethyl-4-cyclohepten-1-one (karahanaenone) starting with linalool. *J. Serb. Chem. Soc.* **1997**, 62, 1151-1156.
52. Kiyooka, S. ; Li, Y. N. ; Shahid, K. A. ; Okazaki, M. ; Shuto, Y. Versatile, high 2,4-*syn* dialkyl diastereoselection in the radical debromination of α -bromo- α -methyl- δ -valerolactones with tri-*n*-butyltin hydride and a catalytic amount of triethylborane. *Tetrahedron Lett.* **2001**, 42, 7299-7301.
53. Hartung, J. ; Kneuer, R. ; Kopf, T. M. ; Schmidt, P. A radical version of the bromine cyclization of alkenols. *C. R. Acad. Sci. Paris* **2001**, 4, 649-666.
54. Freeman, F. ; Robarge, K. D. Stereoselectivity in electrophile-mediated intramolecular cyclizations of hept-2-enitols. *J. Org. Chem.* **1989**, 54, 346-359.
55. Ren, X.-F. ; Turos, E. ; Lake, C. H. ; Churchill, M. R. Regiochemical and stereochemical studies on halocyclisation reactions of unsaturated sulfides. *J. Org. Chem.* **1995**, 60, 6468-6483.
56. Moura Campos, M. ; Petragani, N. Neighboring group participation in addition reactions. IV. Preparation of α,α -disubstituted δ -arylselenenomethyl- and δ -aryltelluromethyl- γ -valerolactones. *Chem. Ber.* **1960**, 93, 317-320.
57. Petragani, N. ; Stefani, H. A. ; Valduga, C. J. Recent advances in selenocyclofunctionalization reactions. *Tetrahedron* **2001**, 57, 1411-1448.
58. Nicolaou, K. C. ; Magolda, R. L. ; Sipio, W. J. ; Barnette, W. E. ; Lysenko, Z. ; Joullie, M. M. Phenylselenoetherification. A highly efficient cyclization process for the synthesis of oxygen- and sulfur-heterocycles. *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, 102, 3784-3793.

59. Gruttadauria, M. ; Aprile, C. ; Riela, S. ; Noto, R. Synthesis of 2,4,6-trisubstituted tetrahydropyrans via 6-exo selenoetherification of unsaturated alcohols. *Tetrahedron Lett.* **2001**, 42, 2213-2215.
60. Murata, S. ; Suzuki, T. Stereoselective selenolactonization by superelectrophilic benzeneselenenyl triflate. *Chem. Lett.* **1987**, 849-852.
61. Weiller, M. ; Latta, M. ; Kresse, M. ; Lucas, R. ; Wendel, A. Toxicity of nutritionally available selenium compounds in primary and transformed hepatocytes. *Toxicology* **2004**, 201, 21-30.
62. Therond, P. ; Malvy, D. ; Favier, A. Toxicity of oral pharmacological doses of selenium. *Nutr. Clin. Metab.* **1997**, 11, 91-101.
63. Larock, R. C. Solvomercuration/Demercuration Reactions in Organic Synthesis. Springer-Verlag : Berlin, **1986**.
64. Garavelas, A. ; Mavropoulos, I. ; Perlmutter, P. ; Westman, G. Stereoselective synthesis of tetrahydrofurans using intramolecular oxymercuration. *Tetrahedron Lett.* **1995**, 36, 463-466.
65. Imagawa, H. ; Shigaraki, T. ; Suzuki, T. ; Takao, H. ; Yamada, H. ; Sugihara, T. ; Nishizawa, M. Intramolecular oxymercuration with mercuric triflate. *Chem. Pharm. Bull.* **1998**, 46, 1341-1342.
66. Clarkson, T. W. ; Magos, L. ; Myers, G. J. Human exposure to mercury: the three modern dilemmas. *J. Trace Elem. Exp. Med.* **2003**, 16, 321-343.
67. Dopp, E. ; Hartmann, L. M. ; Florea, A. M. ; Rettenmeier, A. W. ; Hirner, A. V. Environmental distribution, analysis, and toxicity of organometal(loid) compounds. *Crit. Rev. Toxicol.* **2004**, 34, 301-333.
68. Tsuji, J. Palladium Reagents and Catalysts: Innovations in Organic Synthesis. Wiley, Chichester, UK, **1995**, pp 125-127.
69. Takacs, J. M. ; Jiang, X. t. The Wacker reaction and related alkene oxidation reactions. *Curr. Org. Chem.* **2003**, 7, 369-396.
70. Hosokawa, T. ; Uno, T. ; Inui, S. ; Murahashi, S. Palladium(II)-catalyzed asymmetric oxidative cyclization of 2-allylphenols in the presence of copper(II) acetate and molecular oxygen. Study of the catalysis of the Wacker-type oxidation. *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, 103, 2318-2323.
71. Arai, M. A. ; Kuraishi, M. ; Arai, T. ; Sasai, H. A new asymmetric Wacker-type cyclization and tandem cyclization promoted by Pd(II)-spiro bis(isoxazoline) catalyst. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, 123, 2907-2908.
72. Trend, R. M. ; Ramtohl, Y. K. ; Ferreira, E. M. ; Stoltz, B. M. Palladium-catalyzed oxidative Wacker cyclizations in nonpolar organic solvents with molecular oxygen: A stepping stone to asymmetric aerobic cyclizations. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2003**, 42, 2892-2895.

73. Semmelhack, M. F. ; Shanmugam, P. Development of an approach to the synthesis of the plakortones. *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 3567-3571.
74. Larock, R. C. ; Pace, P. ; Yang, H. ; Russell, C. E. ; Cacchi, S. ; Fabrizi, G. Synthesis of nitrogen heterocycles via Pd-catalyzed cross-coupling of *o*-alkenyl anilides with vinylic halides and triflates. *Tetrahedron* **1998**, *54*, 9961-9980.
75. Larock, R. C. ; He, Y. ; Leong, W. W. ; Han, X. ; Refvik, M. D. ; Zenner, J. M. Palladium-catalyzed annulation of allenes using functionally substituted vinylic halides. *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 2154-2160.
76. Amatore, C. ; Gamez, S. ; Jutand, A. ; Meyer, G. ; Moreno-Manas, M. ; Morral, L. ; Pleixats, R. Oxidative addition of allylic carbonates to palladium(0) complexes: reversibility and isomerization. *Chem. Eur. J.* **2000**, *6*, 3372-3376.
77. Amatore, C. ; Jutand, A. ; Meyer, G. ; Mottier, L. Evidence of the reversible formation of cationic π -allylpalladium(II) complexes in the oxidative addition of allylic acetates to palladium(0) complexes. *Chem. Eur. J.* **1999**, *5*, 466-473.
78. Macsari, I. ; Szabo, K. J. Palladium-catalyzed cyclization of allylsilanes with nucleophilic displacement of the silyl group. *Chem. Eur. J.* **2001**, *7*, 4097-4106.
79. Balme, G. ; Bouyssi, D. ; Lomberget, T. ; Monteiro, N. Cyclizations involving attack of carbo- and heteronucleophiles on carbon-carbon π -bonds activated by organopalladium complexes. *Synthesis* **2003**, 2115-2134.
80. March, J. A. Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms and Structures. 3^e édition; Wiley Interscience: New York., **1985**, pp. 634-636.
81. Crisan, C. 4-Chloro-1-butanol and some 1,5-glycols. *Ann. Chim. (Paris)* **1956**, *1*, 436-474.
82. Paul, R. ; Normant, H. Properties of 4-penten-1-ol. Application in the preparation of divinylmethane (1,4-pentadiene). *C. R. Acad. Sci. Paris* **1943**, *216*, 689-691.
83. Riobe, O. γ -Ethylene alcohols. *Ann. Chim. (Paris)* **1949**, *4*, 593-638.
84. Mihailovic, M. L. ; Orbovic, N. ; Marinkovic, D. ; Konstantinovic, S. The formation of cyclic ethers from olefinic alcohols. V. Acid-catalyzed ring closure reactions of some open-chain unsaturated alcohols. *Glasn. Hem. Drust. Beograd* **1979**, *44*, 597-604.
85. Craig, P. N. ; Witt, I. H. Chemistry of 2,2-diphenyl-4-pentenoic and 2,2-diphenyl-4-methyl-4-pentenoic acids. *J. Am. Chem. Soc.* **1950**, *72*, 4925-4928.
86. Ansell, M. F. ; Palmer, M. H. The cyclization of olefinic acids to ketones and lactones. *Quart. Rev. (London)* **1964**, *18*, 211-225.
87. Banthorpe, D. V. ; Boullier, P. A. ; Fordham, W. D. Reactions of terpenoids in strong acids. I. Novel rearrangements of geraniol and nerol to form 3 β ,6 α ,6 $\alpha\alpha$ -trimethyl-*cis*-perhydrocyclopenta[b]furan. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. I* **1974**, 1637-1644.

88. Banthorpe, D. V. ; Boullier, P. A. Reactions of terpenoids in strong acids. Part 2. Novel cyclizations of citronellol and the isomers of citral. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1977**, 114-119.
89. Polovinka, M. P. ; Korchagina, D. V. ; Gatilov, Y. V. ; Bagrianskaya, I. Y. ; Barkhash, V. A. ; Perutskii, V. B. ; Ungur, N. D. ; Vlad, P. F. ; Shcherbukhin, V. V. ; Zefirov, N. S. Cyclization and rearrangements of farnesol and nerolidol stereoisomers in superacids. *J. Org. Chem.* **1994**, 59, 1509-1517.
90. Carr, G. ; Whittaker, D. Cyclic ether formation in super acid media. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2* **1989**, 359-366.
91. Tiecco, M. ; Testaferri, L. ; Tingoli, M. Acetoxy lactonization of alkenyl acetic acids promoted by ammonium persulfate and trifluoromethanesulfonic acid in acetic acid. *Tetrahedron* **1993**, 49, 5351-5358.
92. Franck, X. ; Figadere, B. ; Cave, A. From intermolecular alcohol additions on a double bond to electrocyclizations of non-activated γ,δ -unsaturated alcohols: an easy synthesis of tetrahydrofurans. *Tetrahedron Lett.* **1997**, 38, 1413-1414.
93. Miura, K. ; Hosomi, A. Stereoselective synthesis of substituted cyclic ethers and amines by acid-catalyzed cyclization of vinylsilanes bearing a hydroxy or amino group. *Synlett* **2003**, 143-155.
94. Miura, K. ; Hayashida, J. ; Takahashi, T. ; Nishikori, H. ; Hosomi, A. Acid-catalyzed intramolecular addition of a carboxy group to vinylsilanes. *J. Organomet. Chem.* **2003**, 686, 242-250.
95. Mihailovic, M. L. ; Petrovic, Z. ; Teodorovic, A. ; Konstantinovic, S. ; Andrejevic, V. Intramolecular cyclisation of open-chain unsaturated alcohols by means of Lewis acids. *C. R. Acad. Sci. Paris* **1989**, 308, 29-32.
96. Nakamura, S. ; Ishihara, K. ; Yamamoto, H. Enantioselective biomimetic cyclization of isoprenoids using Lewis acid-assisted chiral Bronsted acids: abnormal Claisen rearrangements and successive cyclizations. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, 122, 8131-8140.
97. Ishihara, K. ; Kaneeda, M. ; Yamamoto, H. Lewis Acid assisted chiral Bronsted acid for enantioselective protonation of silyl enol ethers and ketene bis(trialkylsilyl) acetals. *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, 116, 11179-11180.
98. Buffet, M. F. ; Dixon, D. J. ; Edwards, G. L. ; Ley, S. V. ; Tate, E. W. Oxygen to carbon rearrangements of anomericallly linked alkenols from tetrahydropyran derivatives: an investigation of the reaction mechanism via a double isotopic labelling crossover study. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **2000**, 1815-1827.
99. Bartoli, G. ; Marcantoni, E. ; Sambri, L. The $\text{CeCl}_3 \cdot n\text{H}_2\text{O}/\text{NaI}$ system in organic synthesis: An efficient water tolerant Lewis acid promoter. *Synlett* **2003**, 2101-2116.
100. Marotta, E. ; Foresti, E. ; Marcelli, T. ; Peri, F. ; Righi, P. ; Scardovi, N. ; Rosini, G. $\text{CeCl}_3 \cdot 7\text{H}_2\text{O}-\text{NaI}$ Catalyzed cycloisomerisation of unsaturated 3-hydroxy esters. *Org. Lett.* **2002**, 4, 4451-4453.

101. Olah, G. A.; Prahash, G. K. S.; Sommer, J. Superacids. John Wiley & Sons, New York, **1985**.
102. Hall, N. F. ; Conant, J. B. A study of superacid solutions. I. The use of the chloranil electrode in glacial acetic acid and the strength of certain weak bases. *J. Am. Chem. Soc.* **1927**, *49*, 3047-3061.
103. Gillespie, R. J. ; Peel, T. E. Hammett acidity function for some superacid systems. II. Systems sulfuric acid-[fsa], potassium fluorosulfate-[fsa], [fsa]-sulfur trioxide, [fsa]-arsenic pentafluoride, [fsa]-antimony pentafluoride and [fsa]-antimony pentafluoride-sulfur trioxide. *J. Am. Chem. Soc.* **1973**, *95*, 5173-5178.
104. Koppel, I. A. ; Taft, R. W. ; Anvia, F. ; Zhu, S. Z. ; Hu, L. Q. ; Sung, K. S. ; DesMarteau, D. D. ; Yagupolskii, L. M. ; Yagupolskii, Y. L. The Gas-Phase Acidities of Very Strong Neutral Bronsted Acids. *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 3047-3057.
105. Koeberg-Telder, A. ; Cerfontain, H. Solutes in sulfuric acid. VI. Nuclear magnetic resonance study of organic sulfonic acids and proton nuclear magnetic resonance standards. pK(BH) determination of sulfonic acid. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2* **1975**, 226-229.
106. Haszeldine, R. N. ; Kidd, J. M. Perfluoroalkyl derivatives of sulfur. I. Trifluoromethanesulfonic acid. *J. Chem. Soc.* **1954**, 4228-4232.
107. Engelbrecht, A. ; Rode, B. M. Determination of the dissociation constants of hydroiodic acid, fluosulfonic acid, and trifluoromethanesulfonic acid in glacial acetic acid. *Monatsh. Chem.* **1972**, *103*, 1315-1319.
108. Russell, D. G. ; Senior, J. B. Trifluoromethanesulfonic acid. I. Trifluoromethanesulfonic acid as a weak acid of the sulfuric acid solvent system. *Can. J. Chem.* **1974**, *52*, 2975-2977.
109. Bielefeldt, D. ; Marhold, A. The preparation of trifluoromethanesulfonic acid (Bayer, A.-G.), DE 3712318, 11-4-1987.
110. Wakselman, C. ; Trodeux, M. Triflic acid: synthesis from bromotrifluoromethane. *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1986**, 868-870.
111. Brice, T. J. ; Trott, P. W. Fluorocarbon sulfonic acids and derivatives (Minnesota Mining and Manufacturing Co.), US 2732398, 24-1-1956.
112. Marson, C. M. ; Fallah, A. Preparation of γ - and δ -lactams by ring closure of β,γ -unsaturated amides using trifluoromethanesulfonic acid. *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 293-296.
113. Schlummer, B. ; Hartwig, J. F. Bronsted acid-catalyzed intramolecular hydroamination of protected alkenylamines. Synthesis of pyrrolidines and piperidines. *Org. Lett.* **2002**, *4*, 1471-1474.
114. Haskins, C. M. ; Knight, D. W. Sulfonamides as novel terminators of cationic cyclizations. *Chem. Commun.* **2002**, 2724-2725.
115. Hwang, J. P. ; Prakash, G. K. S. ; Olah, G. A. Trifluoromethanesulfonic acid catalyzed novel Friedel-Crafts acylation of aromatics with methyl benzoate. *Tetrahedron* **2000**, *56*, 7199-7203.

116. Nakamura, S. ; Tanaka, M. ; Taniguchi, T. ; Uchiyama, M. ; Ohwada, T. Stereoselectivity of superacid-catalyzed Pictet-Spengler cyclization reactions. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 2087-2090.
117. Cox, E. D. ; Cook, J. M. The Pictet-Spengler condensation: a new direction for an old reaction. *Chem. Rev.* **1995**, *95*, 1797-1842.
118. Czerwinski, K. M. ; Cook, J. M. Stereochemical control of the Pictet-Spengler reaction in the synthesis of natural products. *Adv. Heterocycl. Nat. Prod. Synth.* **1996**, *3*, 217-277.
119. Zhang, Y. ; McElrea, A. ; Sanchez, G. V., Jr. ; Do, D. ; Gomez, A. ; Aguirre, S. L. ; Rendy, R. ; Klumpp, D. A. Dicationic Electrophiles from Olefinic Amines in Superacid. *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 5119-5122.
120. Loh, T. P. ; Xu, J. Trifluoromethanesulfonic acid: a Bronsted acid catalyst for the addition of allyltributylstannane to carbonyl compounds in water. *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 2431-2434.
121. Gramstad, T. ; Haszeldine, R. N. Perfluoroalkyl derivatives of sulfur. IV. Perfluoroalkanesulfonic acids. *J. Chem. Soc.* **1956**, 173-180.
122. Frimer, A. A. A convenient synthesis of allylic hydroperoxides. *J. Org. Chem.* **1977**, *42*, 3194-3196.
123. Vardhan, H. B. ; Bach, R. D. Comparison of the mechanisms of the bromination and oxymercuration reactions of alkenes. *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 4948-4954.
124. Haberkorn, R. A. ; Que, L., Jr. ; Gillum, W. O. ; Holm, R. H. ; Liu, C. S. ; Lord, R. C. Cadmium-113 Fourier transform nuclear magnetic resonance and Raman spectroscopic studies of cadmium(II)-sulfur complexes, including $[\text{Cd}_{10}(\text{SCH}_2\text{CH}_2\text{OH})_{16}]^{4+}$. *Inorg. Chem.* **1976**, *15*, 2408-2414.
125. Forsberg, J. H. ; Spaziano, V. T. ; Balasubramanian, T. M. ; Liu, G. K. ; Kinsley, S. A. ; Duckworth, C. A. ; Poteruca, J. J. ; Brown, P. S. ; Miller, J. L. Use of lanthanide(III) ions as catalysts for the reactions of amines with nitriles. *J. Org. Chem.* **1987**, *52*, 1017-1021.
126. Yanagihara, N. ; Nakamura, S. ; Nakayama, M. A thermal study of several lanthanide triflates. *Polyhedron* **1998**, *17*, 3625-3631.
127. Hamidi, M. E. M. ; Pascal, J. L. Synthesis and structural characterization of some anhydrous $\text{Ln}(\text{OTf})_3$ complexes. *Polyhedron* **1994**, *13*, 1787-1792.
128. Hamidi, M. E. ; Hnach, M. ; Zineddine, H. Synthesis, structural characterization and thermal degradation of dysprosium and holmium triflate anhydrous complexes. *J. Chim. Phys. Physico-Chim. Biol.* **1997**, *94*, 1295-1303.
129. Moniotte, P. ; Hubert, A. J. ; Teyssie, P. Role of copper(I) complexes in the selective formation of oxazoles from unsaturated nitriles and diazoesters. *J. Organomet. Chem.* **1975**, *88*, 115-120.

130. Hedwig, G. R. ; Parker, A. Solvation of ions. XXIII. Enthalpies of transfer of some divalent metal ions from water to nonaqueous solvents. *J. Am. Chem. Soc.* **1974**, *96*, 6589-6593.
131. Imuta, J. ; Saito, J. ; Ueda, T. Preparation of silver sulfonate salts (Mitsui Petrochemical Industries, Co. Ltd. Japan.), JP 05213854, 10-2-1992.
132. Dalziel, J. R. ; Aubke, F. Trifluoromethanesulfonates of iodine. *Inorg. Chem.* **1973**, *12*, 2707-2711.
133. Olah, G. A. ; Farooq, O. ; Farnia, S. M. F. ; Olah, J. A. Friedel-Crafts chemistry. 11. Boron, aluminum, and gallium tris(trifluoromethanesulfonate): effective new Friedel-Crafts catalysts. *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 2560-2565.
134. Petrov, V. A. Reaction of boron triflate with polyfluoroolefins. Synthesis of polyfluorinated allyl trifluoromethanesulfonates. *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 2988-2992.
135. Yonezawa, N. ; Hino, T. ; Ikeda, T. New approaches in Friedel-Crafts type carbon-carbon bond formation using novel types of Friedel-Crafts mediators. *Rec. Res. Dev. Synth. Org. Chem.* **1998**, *1*, 213-223.
136. Kobayashi, S. ; Araki, M. ; Ishitani, H. ; Nagayama, S. ; Hachiya, I. Activation of imines by rare earth metal triflates. Ln(OTf)₃- or Sc(OTf)₃-catalyzed reactions of imines with silyl enolates and Diels-Alder reactions of imines. *Synlett* **1995**, 233-234.
137. Kobayashi, O. Catalyst composition for Friedel Craft reaction (Japan.), JP 11342338, 30-5-1998.
138. Kawada, A. ; Mitamura, S. ; Matsuo, J. I. ; Tsuchiya, T. ; Kobayashi, S. Friedel-Crafts reactions catalyzed by rare earth metal trifluoromethanesulfonates. *Bull. Chem. Soc. Jpn* **2000**, *73*, 2325-2333.
139. Kobayashi, S. ; Komoto, I. Remarkable effect of lithium salts in Friedel-Crafts acylation of 2-methoxynaphthalene catalyzed by metal triflates. *Tetrahedron* **2000**, *56*, 6463-6465.
140. Kobayashi, S. Method of Friedel-Crafts acylation of anilides (Japan Science and Technology Corporation, Japan.), WO 2002055483, 8-1-2002.
141. Tsuchimoto, T. ; Maeda, T. ; Shirakawa, E. ; Kawakami, Y. Friedel-Crafts alkenylation of arenes using alkynes catalysed by metal trifluoromethanesulfonates. *Chem. Commun.* **2000**, 1573-1574.
142. Ross, J. ; Xiao, J. Friedel-Crafts acylation reactions using metal triflates in ionic liquid. *Green Chem.* **2002**, *4*, 129-133.
143. Sakai, N. ; Hamajima, T. ; Konakahara, T. Friedel-Crafts reaction of indoles with N-silyl-N,O-acetal catalyzed by Cu(OTf)₂ in the presence of TMSCl leading to indolyl primary amines. *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 4821-4823.
144. Su, W. ; Jin, C. Ytterbium(III) trifluoromethanesulfonate-catalyzed Friedel-Crafts acylation of substituted thiophenes. *J. Chem. Res., Synopses* **2003**, 694-695.

145. Matsushita, Y. I. ; Sugamoto, K. ; Matsui, T. The Friedel-Crafts acylation of aromatic compounds with carboxylic acids by the combined use of perfluoroalkanoic anhydride and bismuth or scandium triflate. *Tetrahedron Lett.* **2004**, 45, 4723-4727.
146. Desmurs, J. R. ; Labrouillere, M. ; Le Roux, C. ; Gaspard, H. ; Laporterie, A. ; Dubac, J. Surprising catalytic activity of bismuth(III) triflate in the Friedel-Crafts acylation reaction. *Tetrahedron Lett.* **1997**, 38, 8871-8874.
147. Braddock, D. C. ; Brown, J. M. ; Guiry, P. J. Stereochemistry of the catalyzed Diels-Alder reaction between cyclopentadiene and dimethyl monothionofumarate; soft versus hard Lewis acids. *J. Chem. Soc. , Chem. Commun.* **1993**, 1244-1246.
148. Kobayashi, S. ; Ishitani, H. ; Hachiya, I. ; Araki, M. Asymmetric Diels-Alder reactions catalyzed by chiral lanthanide(III) trifluoromethanesulfonates. Unique structure of the triflate and stereoselective synthesis of both enantiomers using a single chiral source and a choice of achiral ligands. *Tetrahedron* **1994**, 50, 11623-11636.
149. Kobayashi, S. ; Ishitani, H. Catalytic activation of imine derivatives using novel Lewis acids. *Yuki Gosei Kagaku Kyokaishi* **1998**, 56, 357-367.
150. Motorina, I. A. ; Grierson, D. S. Lewis acid catalysis of the intramolecular Diels-Alder reaction of 1-azadienes. *Tetrahedron Lett.* **1999**, 40, 7215-7218.
151. Zhang, W. ; Xie, W. ; Fang, J. ; Wang, P. G. Ytterbium(III) trifluoromethanesulfonate catalyzed solid phase aza Diels-Alder reaction and subsequent facile adduct release. *Tetrahedron Lett.* **1999**, 40, 7929-7933.
152. Auge, J. ; Gil, R. ; Kalsey, S. ; Lubin-Germain, N. Catalysis by lithium cation: lithium trifluoromethanesulfonate as a substitute for lithium perchlorate in cycloadditions. *Synlett* **2000**, 877-879.
153. Yamanaka, M. ; Nishida, A. ; Nakagawa, M. Ytterbium(III) Triflate/TMSCl: Efficient Catalyst for Imino Ene Reaction. *Org. Lett.* **2000**, 2, 159-161.
154. Prajapati, D. ; Laskar, D. D. ; Sandhu, J. S. Indium trifluoromethanesulfonate [In(OTf)₃]. A novel reusable catalyst for intramolecular Diels-Alder reactions. *Tetrahedron Lett.* **2000**, 41, 8639-8643.
155. Zulfiqar, F. ; Kitazume, T. One-pot aza-Diels-Alder reactions in ionic liquids. *Green Chem.* **2000**, 2, 137-139.
156. Kobayashi, S. ; Tsuchiya, T. ; Komoto, I. ; Matsuo, J. Scandium perfluoroalkanesulfonate-catalyzed Diels-Alder reactions in an organic solvent. *J. Organomet. Chem.* **2001**, 624, 392-394.
157. Ishihara, K. ; Kubota, M. ; Kurihara, H. ; Yamamoto, H. Scandium Trifluoromethanesulfonate as an extremely active acylation Catalyst. *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, 117, 4413-4414.

158. Kobayashi, S. ; Hachiya, I. ; Araki, M. ; Ishitani, H. Scandium trifluoromethanesulfonate (Sc(OTf)₃). A novel reusable catalyst in the Diels-Alder reaction. *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 3755-3758.
159. Kobayashi, S. ; Hachiya, I. ; Takahori, T. ; Araki, M. ; Ishitani, H. Lanthanide trifluoromethanesulfonates as reusable catalysts. Michael and Diels-Alder reactions. *Tetrahedron Lett.* **1992**, *33*, 6815-6818.
160. Nakajima, M. ; Yamamoto, S. ; Yamaguchi, Y. ; Nakamura, S. ; Hashimoto, S. Enantioselective Michael additions of β -keto esters to α,β -unsaturated carbonyl compounds catalyzed by a chiral biquinoline N,N'-dioxide-scandium trifluoromethanesulfonate complex. *Tetrahedron* **2003**, *59*, 7307-7313.
161. Enders, D. ; Muller, S. F. ; Raabe, G. ; Runsink, J. Asymmetric synthesis of α -substituted β -amino sulfones by aza-Michael addition to alkenyl sulfones and subsequent α -alkylation. *Eur. J. Org. Chem.* **2000**, 879-892.
162. Kobayashi, S. ; Hachiya, I. ; Ishitani, H. ; Araki, M. Scandium trifluoromethanesulfonate (Sc(OTf)₃) as a novel reusable Lewis acid catalyst in aldol and Michael reactions. *Synlett* **1993**, 472-474.
163. Wabnitz, T. C. ; Yu, J. Q. ; Spencer, J. B. Evidence that protons can be the active catalysts in Lewis acid mediated hetero-Michael addition reactions. *Chem. Eur. J.* **2004**, *10*, 484-493.
164. Narula, A. P. S. ; Arruda, E. M. Preparation of polyalkylbicyclic derivatives for use as fragrance ingredients (International Flavors and Fragrances Inc., USA.), US 2004110991, 10-6-2004.
165. Anastas, P. T. ; Kirchhoff, M. M. Origins, current status, and future challenges of green chemistry. *Acc. Chem. Res.* **2002**, *35*, 686-694.
166. Favier, I. Oxydation des acides mandéliques catalysée par des dérivés du bismuth et Nouvelle synthèse de bis(trifluoromethanesulfonyl)imidures et de triflates métalliques par voie électrochimique, Thèse de doctorat : Chimie, 16-10-2001.
167. DesMarteau, D. D. Chemistry: Superacids-It's a lot about anions. *Science* **2000**, *289*, 72-73.
168. Kobayashi, S. ; Busujima, T. ; Nagayama, S. A novel classification of Lewis acids on the basis of activity and selectivity. *Chem. Eur. J.* **2000**, *6*, 3491-3494.
169. Tsuruta, H. ; Yamaguchi, K. ; Imamoto, T. Tandem mass spectrometric analysis of rare earth(III) complexes: evaluation of the relative strength of their Lewis acidity. *Tetrahedron* **2003**, *59*, 10419-10438.
170. Krapcho, A. P. ; Weimaster, J. F. ; Eldridge, J. M. ; Jahngen, E. G. E., Jr. ; Lovey, A. J. ; Stephens, W. P. Synthetic applications and mechanism studies of the decarbalkoxylations of geminal diesters and related systems effected in dimethyl sulfoxide by water and/or by water with added salts. *J. Org. Chem.* **1978**, *43*, 138-147.

171. Krapcho, A. P. ; Weimaster, J. F. Stereochemistry of decarbalkoxylation of cyclic geminal diesters effected by water and lithium chloride in dimethyl sulfoxide. *J. Org. Chem.* **1980**, *45*, 4105-4111.
172. Robin, S. ; Rousseau, G. Formation of four-membered heterocycles through electrophilic heteroatom cyclization. *Eur. J. Org. Chem.* **2002**, 3099-3114.
173. Illuminati, G. ; Mandolini, L. Ring closure reactions of bifunctional chain molecules. *Acc. Chem. Res.* **1981**, *14*, 95-102.
174. Williams, A. S. The synthesis of macrocyclic musks. *Synthesis* **1999**, *10*, 1707-1723.
175. Eh, M. 1,4-Dioxamacrolides: preparation and sensory properties. *Synthesis* **2004**, *3*, 365-370.
176. Cermak, S. C. ; Isbell, T. A. Synthesis of δ -stearolactone from oleic acid. *J. Am. Oil Chem. Soc.* **2000**, *77*, 243-248.
177. March, J. A. Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms and Structures. 3^e édition; Wiley Interscience: New York, **1985**, pp. 901-902.
178. Rauhala, V. ; Nevalainen, M. ; Koshinen, A. M. P. An expedient synthesis of spiroketals: model studies for the calyculin C16-C25 fragment. *Tetrahedron* **2004**, *60*, 9199-9204.
179. Schmidt, G. ; Full, G. ; Winterhalter, P. ; Schreier, P. Synthesis and enantiodifferentiation of isomeric theaspiranes. *J. Agric. Food Chem.* **1992**, *40*, 1188-1191.
180. Zarbin, P. H. G. ; De Oliveira, A. R. M. ; Delay, C. E. Diastereoselective route to (2R,5S)- and (2S,5R)-2-methyl-1,6-dioxaspiro[4.5]decane, a pheromone component of the wasp *Paravespula vulgaris*. *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 6849-6851.
181. Wasson, B. K. ; Parker, J. M. Dioxaspiro derivatives (Charles E.Frosst), US 3099662, 4-5-1962.
182. Alonso, F. ; Melendez, J. ; Yus, M. Straightforward synthesis of 1,7-dioxaspiro[4.4]nonanes. *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 1717-1720.
183. Toshimitsu, A. ; Aoai, T. ; Owada, H. ; Uemura, S. ; Okano, M. Phenylselenenyl chloride in acetonitrile-water. A highly convenient reagent for hydroxyselenation of olefins and preparation of cyclic ethers from dienes. *Tetrahedron* **1985**, *41*, 5301-5306.
184. Singh, R. K. A convenient synthesis of diethyl dialkyl- and dibenzylmalonates via extractive alkylation. *Synthesis* **1985**, 54-55.
185. Evans, D. A. ; MacMillan, D. W. C. ; Campos, K. R. C₂-Symmetric tin(II) complexes as chiral Lewis acids. Catalytic enantioselective *anti* aldol additions of enolsilanes to glyoxylate and pyruvate esters. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 10859-10860.
186. Audrain, H. ; Jorgensen, K. A. A new catalytic enantioselective approach to optically active lactones by addition reactions to α -dicarbonyl compounds. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 11543-11544.

187. Brenna, E. ; Fuganti, C. ; Serra, S. Enantioselective perception of chiral odorants. *Tetrahedron: Asym.* **2003**, *14*, 1-42.
188. Kraft, P. ; Frater, G. Enantioselectivity of the musk odor sensation. *Chirality* **2001**, *13*, 388-394.
189. Coulombel, L. ; Dunach, E. Triflic-acid catalysed cyclisation of unsaturated alcohols. *Green Chem.* **2004**, 499-501.
190. Coulombel, L. ; Favier, I. ; Dunach, E. Electrochemical preparation of tin(IV) trifluoromethanesulfonate and its use as catalyst for the synthesis of cyclic ethers. **2004**, soumis.
191. Maslak, P. ; Varadarajan, S. ; Burkey, J. D. Synthesis, structure, and nucleophile-induced rearrangements of spiroketones. *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 8201-8209.
192. Sypniewska, M. Pharmacological properties of bis(β -hydroxy)malonic acid dilactone derivatives. *Polish Journal of Pharmacology and Pharmacy* **1976**, *28*, 157-165.
193. Fristad, W. E. ; Hershberger, S. S. Manganese(III)-mediated spirodilactonization. *J. Org. Chem.* **1985**, *50*, 1026-1031.
194. Oumar-Mahamat, H. ; Moustrou, C. ; Surzur, J. M. ; Bertrand, M. P. Lactone synthesis by manganese(III)-mediated oxidative cyclization of allylic β -diesters. *J. Org. Chem.* **1989**, *54*, 5684-5688.
195. Nishino, H. Reaction of olefins with malonamide in the presence of manganese(III) acetate. Formation of α,β -unsaturated γ -lactones and γ -lactams. *Bull. Chem. Soc. Jpn* **1985**, *58*, 217-222.
196. Tiecco, M. ; Tingoli, M. ; Testaferri, L. ; Bartoli, D. Simple synthesis of γ -lactones from olefinic nitriles. *Synth. Commun.* **1989**, *19*, 2817-2824.
197. Coulombel, L. ; Dunach, E. Cycloisomerisation of carboxylic acids catalysed by trifluoromethanesulfonic acid. *Synth. Commun.* **2004**, sous presse.
198. Heumann, A. ; Giordano, L. ; Tenaglia, A. Cyclopentene-regioselective palladium-catalyzed cycloisomerization under neutral and bis-cationic reaction conditions. *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 1515-1518.
199. Trost, B. M. ; Krische, M. J. Transition metal-catalyzed cycloisomerizations. *Synlett* **1998**, 1-16.
200. Heumann, A. ; Moukhliiss, M. Cycloisomerization of 1,6-dienes in the presence of cationic palladium catalysts. *Synlett* **1998**, 1211-1212.
201. Widenhoefer, R. A. Synthetic and Mechanistic Studies of the Cycloisomerization and cyclization/hydrosilylation of functionalized dienes catalyzed by cationic palladium(II) complexes. *Acc. Chem. Res.* **2002**, *35*, 905-913.

202. Gillespie, R. J. ; Hartman, J. S. Nuclear magnetic resonance studies of ketone-boron trifluoride complexes. I. Exchange reactions in methylene chloride solution. *Can. J. Chem.* **1968**, *46*, 2147-2157.
203. Reetz, M. T. ; Hullman, M. ; Massa, W. ; Berger, S. ; Rademacher, P. ; Heymanns, P. Structure and electronic nature of the benzaldehyde/boron trifluoride adduct. *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, *108*, 2405-2408.
204. Nelson, D. J. An MNDO Investigation of the complexes of carbonyl compounds with Lewis Acids. *J. Org. Chem.* **1986**, *51*, 3185-3186.
205. Santelli, M.; Pons, J. M. Lewis Acids and Selectivity in Organic Synthesis. CRC Press: Boca Raton, New York, London, Tokyo, **1995**, pp. 4-8.
206. Dewar, M. J. S. ; Zebisch, E. G. ; Healy, E. F. ; Stewart, J. J. P. AM1: A new general purpose quantum mechanical molecular model. *J. Am. Chem. Soc.* **1985**, *107*, 3902-3909.
207. AMPAC 8.15 Semichem, Inc. PO Box 1649 Shawnee Mission KS 66222 US.
208. Blank, I. Sensory relevance of volatile organic sulfur compounds in food. *ACS Symp. Ser.* **2002**, *826*, 25-53.
209. Rowe, D. ; Auty, K. ; Jameson, S. ; Setchell, P. ; Carter-Jones, G. High impact aroma chemicals part III. Fire and brimstone: sulfur and aroma chemicals. *Perfum. Flavor.* **2004**, *29*, 42-63.
210. Engel, K.-H. ; Tressl, R. Identification of new sulfur-containing volatiles in yellow passion fruits (*Passiflora edulis* f. *flavicarpa*). *J. Agric. Food Chem.* **2004**, *39*, 2249-2252.
211. Werkhoff, P. ; Guentert, M. ; Krammer, G. ; Sommer, H. ; Kaulen, J. Vacuum headspace method in aroma research: flavor chemistry of yellow passion fruits. *J. Agric. Food Chem.* **1998**, *46*, 1076-1093.
212. Winter, M. ; Furrer, A. ; Willhalm, B. ; Thommen, W. Identification and synthesis of two new organic sulfur compounds from the yellow passion fruit (*Passiflora edulis* f. *flavicarpa*). *Helv. Chim. Acta* **1976**, *59*, 1613-1620.
213. Boelens, M. H. ; Gemert, L. J. V. Volatile character-impact sulfur compounds and their sensory properties. *Perfum. Flavor.* **1993**, *18*, 29-34.
214. Büttner, A. ; Schieberle, P. Characterization of the most odor-active volatiles in fresh, hand-squeezed juice of grapefruit (*Citrus paradisi* MacFayden). *J. Agric. Food Chem.* **1999**, *47*, 5189-5193.
215. Demole, E. ; Enggist, P. ; Ohloff, G. 1-*p*-menthene-8-thiol: a powerful impact constituent of grapefruit juice (*Citrus paradisi* MacFayden). *Helv. Chim. Acta* **1982**, *65*, 1785-1794.
216. LeLandais, P. ; Salvaterra-Garcia, M. d. L. 1,3-Oxathianes as perfuming and flavouring ingredients (Firmenich SA, Genève), EP 1 229 032 A2, 7-8-2002.

217. Curan, D. P. Comprehensive Organic Synthesis. Trost, Barry M. and Fleming, I.; Eds. Pergamon: New York, **1991**, Vol.4, pp. 715-777.
218. Griesbaum, K. Problem and possibilities of the free-radical addition of thiols to unsaturated compounds. *Angew. Chem., Int. Ed.* **1970**, *9*, 273-287.
219. Nagayama, S. ; Okumura, O. ; Kawaguchi, K. Apparatus for producing thioethers (Lion Fat and Oil Co., Ltd.), JP 49024450, 22-6-1974.
220. Nguyen, V. ; Nishino, H. ; Kajikawa, S. ; Kurosawa, K. Mn(III)-based reactions of alkenes and alkynes with thiols. An approach toward 2,3-dihydro-1,4-oxathiins and simple route to (*E*)-vinyl sulfides. *Tetrahedron* **1998**, *54*, 11445-11460.
221. Hebert, M. ; Ollivier, j. ; Fremy, G. Semi-continuous photochemical reactor for the thioetherification of alkenes by mercaptans (Atofina, Fr.), WO 2002081080, 17-10-2002.
222. Wolf, F. ; Finke, H. Reactions of p-isopropenylphenol. *Z. Chem.* **1972**, *12*, 180-181.
223. Screttas, C. G. ; Micha-Screttas, M. Markownikoff two-step hydrolithiation of α -olefins. Transformation of secondary and tertiary alkyl phenyl sulfides to the relevant alkylolithium reagents. *J. Org. Chem.* **1979**, *44*, 713-719.
224. Kanagasabapathy, S. ; Sudalai, A. ; Benicewicz, B. C. Montmorillonite K 10-catalyzed regioselective addition of thiols and thiobenzoic acids onto olefins: an efficient synthesis of dithiocarboxylic esters. *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 3791-3794.
225. Belley, M. ; Zamboni, R. Addition of thiols to styrenes: formation of benzylic thioethers. *J. Org. Chem.* **1989**, *54*, 1230-1232.
226. Bell, R. T. Thioethers and mercaptans (Pure Oil Co.), US 2531602, 28-11-1950.
227. Dagonneau, M. ; Vialle, J. Action of allylic Grignard reagents on thio ketones. Cyclization of β,γ -unsaturated thiols. *Tetrahedron* **1974**, *30*, 415-418.
228. Volynskii, N. P. ; Zegel'man, L. A. ; Smirnov, M. B. Synthesis of cis-2-alkyl(aryl)-1-thiahydrindans. *Izvestiya Akademii Nauk SSSR, Seriya Khimicheskaya* **1988**, 2352-2357.
229. Volynskii, N. P. ; Zegel'man, L. A. ; Smirnov, M. B. Preparation and study of 2-alkyl(phenyl)-cis-1-thiahydrindans. *Doklady Akademii Nauk Tadzhikskoi SSR* **1988**, *31*, 589-591.
230. Krivonogov, V. P. ; Dronov, V. I. ; Pokoneshchikova, N. K. Synthesis of cyclic sulfides. VII. Synthesis of 3-phenylthiacyclohexane and 2-methyl-4-phenylthiacyclopentane. *Khimiya Geterotsiklicheskikh Soedinenii* **1975**, 1204-1205.
231. Stein, J. L. ; Crozet, M. P. Radical cyclization of (2',2'-dimethyl-3'-methylene)-2-cyclopropyl-1-mercaptoethane. *C. R. Acad. Sci. Paris* **1985**, *300*, 59-62.
232. Surzur, J.-M. ; Crozet, M. P. ; Dupuy, C. Synthèse de systèmes thiacyclohexaniques et thiacycloheptaniques par addition radicalaire intramoléculaire du radical thiyle. *Tetrahedron Lett.* **1971**, *22*, 2025-2028.

233. Claus, P. K. ; Vierhapper, F. W. ; Willer, R. L. Synthesis of methyl-substituted *trans*- and *cis*-1-thiadecalins. *J. Org. Chem.* **1977**, 42, 4016-4023.
234. Dronov, V. I. ; Krivonogov, V. P. Synthesis of cyclic sulfides. *Organ. Soedin. Sery, Riga* **1980**, 58-65.
235. Kozhushkov, S. I. ; Brandl, M. ; De Meijere, A. Cyclopropyl building blocks for organic synthesis. Part 46. Surprisingly facile addition of thiols to the double bonds of bicyclopropylidene and other methylenecyclopropanes. *Eur. J. Org. Chem.* **1998**, 1535-1542.
236. Volante, R. P. A new, highly efficient method for the conversion of alcohols to thioesters and thiols. *Tetrahedron Lett.* **1981**, 22, 3119-3122.
237. Bandgar, B. P. ; Sadavarte, V. S. One pot rapid synthesis of thiols from alcohols under mild conditions. *Synlett* **2000**, 908-910.
238. Snow, A. W. ; Foos, E. E. Conversion of alcohols to thiols via tosylate intermediates. *Synthesis* **2003**, 509-512.
239. Nishio, T. Direct conversion of alcohols into thiols. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1993**, 1113-1117.
240. Jesberger, M. ; Davis, T. P. ; Barner, L. Applications of Lawesson's reagent in organic and organometallic syntheses. *Synthesis* **2003**, 1929-1958.
241. Krumkalns, E. V. Plant growth regulation (Eli Lilly and Co, USA), US 4282030, 4-8-1981.
242. Kay, I. T. Insecticidal and fungicidal 1,3-oxathiolan-5-one and 1,3-thiazolidin-4-one derivatives (Imperial Chemical Industries Ltd.), DE 2131745, 30-12-1971.
243. Okada, Y. 1,3-oxathiolan-5-one derivatives (Takeda Chemical Industries, Ltd.), JP 43025497, 4-11-1968.
244. Roling, I. ; Schmarr, H.-G. ; Eisenreich, W. ; Engel, K.-H. Analytical and sensory properties of γ - and δ -thiolactones. *J. Agric. Food Chem.* **1998**, 46, 668-672.
245. Po, S. Y. ; Uang, B. J. Enantiospecific synthesis of D-Daunosamine from thioglycolic acid. *Tetrahedron: Asym.* **1994**, 5, 1869-1872.
246. Uang, B. J. ; Po, S. Y. ; Hung, S. C. ; Liu, H. H. ; Hsu, C. Y. ; Lin, Y. S. ; Chang, J. W. Asymmetric synthesis employing chiral ketones as templates. *Pure & Appl. Chem.* **1997**, 69, 615-620.
247. Murthy, K. S. K. ; Horne, S. E. ; Reddy, G. V. ; Senanayake, C. B. W. ; Radatus, B. K. 1,3-oxathiolan-5-ones useful in the production of antiviral nucleoside analogs (Brantford Chemicals Inc., Can.), US 6380388, 30-4-2002.
248. Satsumabayashi, S. ; Irioka, S. ; Kudo, H. ; Tsujimoto, K. ; Motoki, S. Syntheses of 1,3-oxathiolan-5-one derivatives. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1972**, 45, 913-915.

249. Vivar, A. R. ; Romo, J. Desulfurization experiments with 1,3-oxathiolan-5-ones. *J. Org. Chem.* **1959**, 24, 1490-1493.
250. Ogawa, K. ; Yamada, S. ; Terada, T. ; Yamazaki, T. ; Honna, T. Syntheses of novel 1,3-oxathiolan-5-ones derivatives. *Synthesis* **1984**, 7, 595-597.
251. Davidovich, Y. ; Davankova, L. A. ; Rogozhin, S. V. Substituted 2-alkoxy-1,3-oxathiolan-5-ones as intermediates for the preparation of biologically active α -mercaptoacid amides (Institute of Heteroorganic Compounds, Academy of Sciences USSR), SU 513038, 5-5-1976.
252. Davies, D. I. ; Hughes, L. ; Vankar, Y. D. ; Baldwin, J. E. Synthesis of 1,4-oxathian-2-one, 5-methyl-1,4-oxathian-2-one, and 1,4-oxathiepan-2-one. *J. Chem. Soc., Perkin Trans 1* **1977**, 22, 2479.
253. Jankowski, K. ; Coulombe, R. ; Berse, C. 1,4-Oxathian-2-one. *Bull. Acad. Pol. Sci.* **1971**, 19, 661-672.
254. Kharasch, N. ; Langford, N. B. Derivatives of sulfenic acids. XLII. 3-Chloroformylpropane-sulfonyl chloride and 1,2-Thiazan-3-one. *J. Org. Chem.* **1963**, 28, 1901-1903.
255. Scheibye, S. ; Kristensen, J. ; Lawesson, S.-O. Studies on organophosphorus compounds - XXVII: Synthesis of thiono-, thiolo- and dithiolactones. *Tetrahedron* **1979**, 35, 1339-1343.
256. Fries, M. ; Mengel, H. Über δ -thio- γ -valerolacton. *Ber. Dtsch. Gem. Ges.* **1912**, 45B, 3408-3411.
257. Schmarr, H.-G. ; Eisenreich, W. ; Engel, K.-H. Synthesis and analysis of thio-, thiono-, and dithio-derivatives of Whiskey lactone. *J. Agric. Food Chem.* **2001**, 49, 5923-5928.
258. Beck, T. ; Mosandl, A. $\gamma(\delta)$ -thionolactones - Enantioselective capillary GC and sensory characteristics of enantiomers. *J. High. Resol. Chromatogr.* **1999**, 22, 89-92.
259. Schoufs, M. ; Meijer, J. ; Vermeer, P. ; Brandsma, L. Synthesis of γ,δ -unsaturated dithio acids, 1-alkenyl alkanedithioates, and γ -dithiolactones from 2-alkenyl alkanedithioates. *Synthesis* **1978**, 439-440.
260. Korte, F. ; Christoph, H. Acyl-lactone rearrangement. XVII. Synthesis of γ - and δ -thiollactones and the mechanism of their ring cleavage. *Chem. Ber.* **1961**, 94, 1966-1976.
261. Tagughi, Y. ; Suhara, Y. The synthesis of dihydro-2(3*H*)-thiophenone derivatives. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1986**, 59, 2321-2324.
262. Garst, M. E. ; Dolby, L. J. ; Fedoruk, N. A. Process for preparing 4,4-dialkyl-6-halochromans or thiochromans useful as pharmaceutical intermediate (Allergan, Inc. Irvine), US 5420295, 30-5-1995.
263. Waugh, K. M. Synthesis of heteroarotinoids. *J. Med. Chem.* **1985**, 28, 116-124.

264. Hirabayashi, Y. ; Mizuta, M. ; Mazume, T. Thio acids. VII. Synthesis of thipalmitic acid and thiomyristic acid. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1966**, 39, 2216-2219.
265. Toriyama, M. ; Kamijo, H. ; Motohashi, S. ; Takido, T. ; Itabashi, K. A facile synthesis of thioacids by hydrolysis of 1-(acylthio)ethaniminium chlorides. *Phosphorus, Sulfur and Silicon and the Related Elements* **2003**, 178, 1661-1665.
266. Kobayashi, Y. ; Itabashi, K. A facile synthesis of thioacids by thiolysis of acid halide/dimethylthioformamide adducts. *Synthesis* **1985**, 6-7, 671-672.
267. Ireland, R. E. ; Mueller, R. H. Claisen rearrangement of allyl esters. *J. Am. Chem. Soc.* **1972**, 94, 5897-5898.
268. Koch, G. ; Janser, P. ; Kottirsch, G. ; Romero-Giron, E. Highly diastereoselective Lewis acid promoted Claisen-Ireland rearrangement. *Tetrahedron Lett.* **2002**, 43, 4837-4840.
269. Meierhenrich, U. J. ; Golebiowski, J. ; Fernandez, X. ; Cabrol-Bass, D. Deciphering the molecular basis of olfactory chemoreception. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2004**, 116, sous presse.
270. Hatt, H. Follow your nose. Mechanisms of signal transduction. *Zoology (Jena)* **2000**, 102, 120-126.
271. Buck, L. B. The molecular architecture of odor and pheromone sensing in mammals. *Cell (Cambridge, Massachusetts)* **2000**, 100, 611-618.
272. Axel, R.; Buck, L.B. Prix Nobel de médecine 2004 pour leurs travaux sur les récepteurs odorants et l'organisation du système olfactif, attribué le 4 octobre 2004.
273. Holley, A. Eloge De L'Odorat. Paris : Editions Odile Jacob, **1999**.
274. Mondello, L. ; Verzera, A. ; Bonaccorsi, I. ; Chowdhury, J. U. ; Yusef, M. ; Begum, J. Studies in the essential oil bearing plants of Bangladesh. Part V. Composition of the leaf oils of *Eucalyptus citriodora* Hook and *E. alba* Reinw. ex Blume. *J. Essent. Oil. Res.* **1998**, 10, 185-188.
275. Jain, N. ; Aggarwal, K. K. ; Syamasundar, K. V. ; Srivastava, S. K. ; Kumar, S. Essential oil composition of geranium (*Pelargonium* sp.) from plains of northern India. *Flavour Fragr. J.* **2001**, 16, 44-46.
276. Tsukasa, H. Synthetic chemistry of rose oxide. *Koryo* **1983**, 140, 93-99.
277. Zhang, F. ; Chen, L. ; Bai, G. ; Pan, F. Synthesis of rose oxide. *Huaxue Tongbao* **2003**, 66, 775-778.
278. Taneja, S. C. ; Sethi, V. K. ; Koul, S. ; Andotra, S. S. ; Qazi, G. N. Chemo-enzymatic synthesis of optically enriched rose-oxides (Council of Scientific & Industrial Research, India.), US 2003186395, 29-3-2002.
279. Demuth, M. ; Xing, X. ; Schaffner, K. Procedure for the production of rose oxide from citronellol via halohydrins or epoxides (Studiengesellschaft Kohle MbH, Germany), DE 19942997, 9-9-1999.

280. Audin, P. ; Doutheau, A. ; Gore, J. Silver nitrate and mercuric salt mediated cyclization of δ -allenic alcohols. Synthesis of 2- α -alkenyl tetrahydropyrans. *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1984**, 297-306.
281. Matsuda, H. ; Yamamoto, T. Preparation of rose oxide with high content of *trans*-isomer (Takasago Perfumery Co., Ltd. Japan), JP 09071579, 18-3-1997.
282. Pickenhagen, W. ; Schatkowski, D. Procedure for production of rose oxide from citronellol (Dragoco Gerberding und Co.), DE 19645922, 8-11-1996.
283. Schenck, G. O. ; Ohloff, G. ; Klein, E. Photosensitized oxidation of compounds with double bonds (Studiengesellschaft, Kohle), DE 1137730, 7-4-1961.
284. Britten-Kelly, M. ; Willis, B. J. ; Barton, D. H. R. Michael additions to alkyl-substituted divinyl ketones. *Synthesis* **1980**, 27-29.
285. Snowden, R. L. ; Linder, S. M. ; Muller, B. L. ; Schulte-Elte, K. H. β -Cleavage of bis(homoallylic) potassium alkoxides. Preparation of 3-hydroxypropyl and 4-hydroxybutyl propenyl ketones from γ - and δ -lactones. Synthesis of (+)-rose oxide. *Helv. Chim. Acta* **1987**, 70, 1879-1885.
286. Watkins, H. ; Liu, O. C. ; Krivda, J. A. Preparation of tetrahydro-4-methyl-2-phenyl-2H-pyran as perfuming ingredient (Firmenich, S. A.), US 5219836, 15-6-1993.
287. Kraft, P. ; Bajgrowicz, J. A. ; Denis, C. ; Frater, G. Odds and trends: recent developments in the chemistry of odorants. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2000**, 39, 2980-3010.
288. Rawal, V. H. ; Singh, S. P. ; Dufour, C. ; Michoud, C. Scope of alkoxymethyl radical cyclizations. *J. Org. Chem.* **1993**, 58, 7718-7727.
289. Van der Weerdt, A. J. A. ; Plomp, R. ; Apeldoorn, W. Perfume compositions and perfumed materials and articles, containing phenyltetrahydrofurans as a fragrance (Naarden, International N., V), EP 49543, 21-9-1981.
290. Abate, A. ; Brenna, E. ; Fronza, G. ; Fuganti, C. ; Gatti, F. G. ; Serra, S. ; Zardoni, E. Preparation of the enantiomerically enriched isomers of the odorous cyclic ethers Clarycet, Florol, and Rhubafuran by enzymatic catalysis. *Helv. Chim. Acta* **2004**, 87, 765-780.
291. Murahashi, S. ; Makabe, Y. ; Kunita, K. Palladium(0)-catalyzed rearrangement of *N*-allyl enamines. Synthesis of δ,ϵ -unsaturated imines and γ,δ -unsaturated carbonyl compounds. *J. Org. Chem.* **1988**, 53, 4489-4495.
292. Onuma, H. ; Fujikura, Y. ; Fujita, M. ; Toi, S. Preparation of 2,2-dimethyl-4-phenyltetrahydrofuran and fragrance compositions containing it (Kao Corp.), JP 02221268, 4-9-1990.
293. Tesfaye, W. ; Morales, M. L. ; Benitez, B. ; Garcia-Parrilla, M. C. ; Troncoso, A. M. Evolution of wine vinegar composition during accelerated aging with oak chips. *Anal. Chim. Acta* **2004**, 513, 239-245.

294. Cullere, L. ; Escudero, A. ; Cacho, J. ; Ferreira, V. Gas Chromatography-olfactometry and chemical quantitative study of the aroma of six premium quality spanish aged red wines. *J. Agric. Food Chem.* **2004**, *52*, 1653-1660.
295. Ohta, Y. ; Okamoto, T. ; Tamura, M. ; Doe, M. ; Morimoto, Y. ; Yoshihara, K. ; Kinoshita, T. Synthesis of (+)-methylenolactocin and (+)-*trans*-cognac lactone. *J. Heterocyclic Chem.* **1998**, *35*, 485-487.
296. Nishikori, H. ; Ito, K. ; Katsuki, T. A short-step synthesis of *trans*-whisky lactone by an asymmetric Michael reaction. *Tetrahedron: Asym.* **1998**, *9*, 1165-1170.
297. Takahata, H. ; Uchida, Y. ; Momose, T. Concise syntheses of natural γ -butyrolactones, (+)-*trans*-whisky lactone, (+)-*trans*-cognac lactone, (-)-methylenolactocin, (+)-nephrosteranic acid, and (+)-roccellaric acid using novel chiral butenolide synthons. *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 5628-5633.
298. Leak, D. J. ; Aikens, P. J. ; Seyed-Mahmoudian, M. The microbial production of epoxides. *Trends in Biotechnology* **1992**, *10*, 256-261.

CYCLOISOMERISATION D'ALCOOLS ET D'ACIDES CARBOXYLIQUES INSATURES CATALYSEE PAR DES TRIFLATES METALLIQUES. APPLICATIONS EN CHIMIE DES ARÔMES ET PARFUMS.

Mots clés : triflates métalliques, cycloisomérisation, éthers cycliques, lactones, thioéthers cycliques

Résumé

Les éthers cycliques et les lactones représentent des cibles de choix pour la chimie des arômes et parfums. Dans ce contexte, l'objectif de ce travail de thèse concerne la mise au point d'un système catalytique permettant la cycloisomérisation d'alcools et d'acides insaturés, respectivement en éthers cycliques et en lactones.

L'utilisation de superacides de Lewis de type triflates métalliques ($M^{n+}(OTf)_n$) a permis l'élaboration d'un système catalytique faisant intervenir le triflate d'aluminium ou d'étain à 5% molaire dans le nitrométhane.

Ce système catalytique a ensuite été appliqué à la synthèse de divers squelettes intéressant en chimie des arômes et parfums tels que les éthers spiranniques, les spirodilactones ainsi que les thioéthers cycliques et les thiolactones. Une synthèse originale de l'oxyde de rose et du Doremox® a également été proposée.

En parallèle, l'introduction de ligands chiraux pouvant se coordonner au métal en vue de réaliser des cyclisations énantiosélectives a fait l'objet d'une étude qui est actuellement poursuivie au laboratoire.

Enfin, une étude mécanistique faisant appel à des calculs théoriques semi-empiriques ainsi qu'à des analyses par RMN a permis de proposer une hypothèse de chemin réactionnel.

METALLIC TRIFLATES AS CATALYSTS FOR THE CYCLOISOMERISATION OF UNSATURATED ALCOOLS AND CARBOXYLIC ACIDS. APPLICATIONS IN FLAVOR AND FRAGRANCE CHEMISTRY.

Keywords : metallic triflates, cycloisomerisation, cyclic ethers, lactones, cyclic thioethers

Abstract

Cyclic ethers and lactones are important compounds in flavor and fragrance chemistry. The scope of this work was focused on the elaboration of a new catalytic system promoting cycloisomerisation of unsaturated alcohols and carboxylic acids to cyclic ethers and lactones, respectively.

The use of metallic triflates ($M^{n+}(OTf)_n$) as Lewis superacids led us to elaborate a new catalytic system involving aluminium or tin triflate (5% molar) in nitromethane.

This system was applied to the synthesis of interesting compounds such as spiroethers, spirodilactones as well as cyclic thioethers and thiolactones. An alternative synthesis of rose oxide and Doremox® was proposed.

The use of chiral ligands to promote asymmetric cyclisations was examined and this study continues in our laboratory.

A theoretical study associated to NMR analysis led to some mechanistic insights with a proposed reaction mechanism.